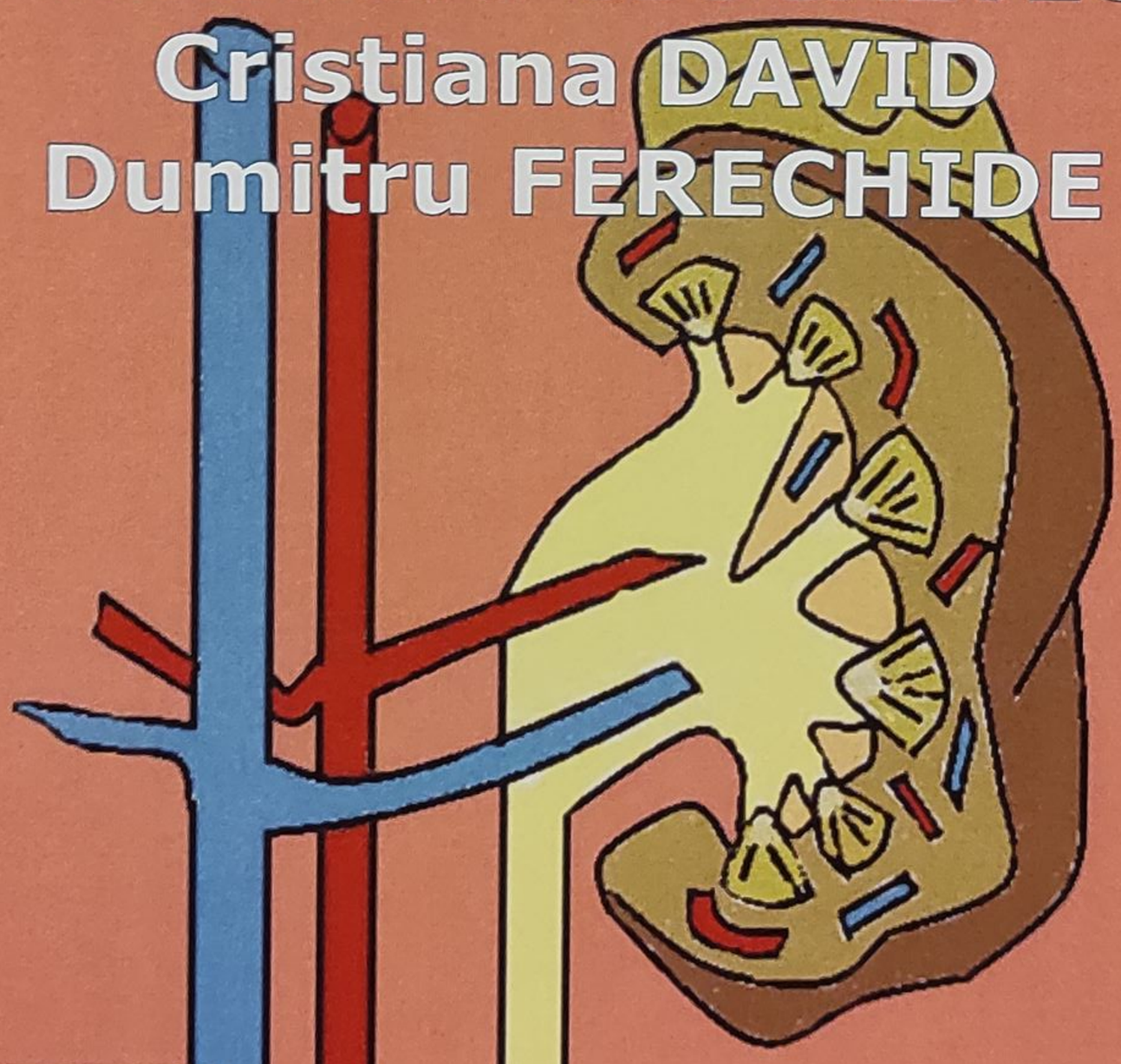
# ESENȚIALUL ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Ionel A. CHECHERIŢĂ
Alexandru CIOCÂLTEU
Cristiana DAVID
Dumitru FERECHIDE



III 134.209
BCU IAȘI

EDITURA UNIVERSITARĂ "CAROL DAVILA"
BUCUREȘTI, 2013

267

Ionel Alexandru CHECHERIŢĂ
Alexandru CIOCÂLTEU
Cristiana DAVID
Dumitru FERECHIDE

732.882

# ESENȚIALUL ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

ALE

0 000010 46873 BCU IAŞI

EDITURA UNIVERSITARĂ „CAROL DAVILA”
BUCUREŞTI 2013

## *AUTORII*


***Şef de Lucrări Dr.* Ionel Alexandru CHECHERIŢĂ**

*CLINICA NEFROLOGIE ŞI DIALIZĂ*

*SPITALUL CLINIC DE URGENŢĂ „SF. IOAN"*

*U.M.F. „CAROL DAVILA" BUCUREŞTI*

***Prof. Univ. Dr.* Alexandru CIOCÂLTEU**

*CLINICA NEFROLOGIE ŞI DIALIZĂ*

*SPITALUL CLINIC DE URGENŢĂ „SF. IOAN"*

*U.M.F. „CAROL DAVILA" BUCUREŞTI*

***Şef de Lucrări Dr.* Cristiana DAVID**

*CLINICA NEFROLOGIE ŞI DIALIZĂ*

*SPITALUL CLINIC DE URGENŢĂ „SF. IOAN"*

*U.M.F. „CAROL DAVILA" BUCUREŞTI*

***Conf. Univ. Dr.* Dumitru FERECHIDE**

*DISCIPLINA FIZIOLOGIE I*

*FACULTATEA DE MEDICINĂ*

*U.M.F. „CAROL DAVILA" BUCUREŞTI*

## ~ CUPRINS ~


**Capitolul I.** Introducere.....1

**Capitolul II.** Definiţie.....2

**Capitolul III.** Stadializare.....4

**Capitolul IV.** Epidemiologie.....6

**Capitolul V.** Etiologie.....7

*Boala renală de bază*.....7

*Factori precipitanţi*.....8

*Factori de progresie*.....9

**Capitolul VI.** Fiziopatogenie.....11

**Capitolul VII.** Manifestări clinice.....15

**Capitolul VIII.** Explorări de laborator şi paraclinice.....16

*Investigaţii bioumorale*.....16

*Ultrasonografia renală*.....17

*Investigaţii radiologice*.....17

*Puncţia biopsie renală*.....18

**Capitolul IX.** Diagnosticul pozitiv în insuficienţa renală cronică.....19

**Capitolul X.** Complicaţii.....20

*Complicaţii cardiovasculare*.....20

*Complicaţii hematologice*.....24

*Complicaţii gastrointestinale*.....26

*Complicaţii ale metabolismului fosfocalcic*.....27

*Complicaţii neurologice*.....29

*Complicaţii dermatologice*.....31

*Complicaţii pulmonare*.....33

*Complicaţii oftalmice*.....33

*Tulburări ale funcţiei sexuale*.....34

*Complicaţii ORL*.....35

*Tulburări ale sistemului imun*.....36

*Complicaţii endocrine*.....40

**Capitolul XI.** Profilaxia în insuficienţa renală cronică.....41

**Capitolul XII.** Nutriţia în insuficienţa renală cronică.....42

**Capitolul XIII.** Iniţierea terapiei de supleere renală cronică – pregătirea pentru dializă.....44
**Capitolul XIV.** Metode de supleere renală.....48
*Hemodializa*.....48
*Hemofiltrarea şi hemodiafiltrarea*.....52
*Dializa peritoneală*.....53
**Capitolul XV.** Prognostic.....56
***Lista de abrevieri***.....57
***Bibliografie***.....60

## *CAPITOLUL I. INTRODUCERE*

În anul *1836*, *Dr. Richard Bright* descrie pentru prima dată tabloul clinic al insuficienței renale cronice; de aici, denumirea clasică de *„maladie brightică"* atribuită afectării funcției renale și desemnarea lui *Bright* ca *„părinte al nefrologiei"* [1]. Trei decenii mai târziu, *Thomas Graham* face prima documentare a procesului de dializă, tehnică pe care *Dr. Willem Kolff* a realizat-o practic în *1943*, câștigându-și renumele de fondator al dializei [1].

Insuficiența renală cronică (IRC) (**Figura 1** [2,3]) reprezintă o problemă publică de sănătate. Costurile suportate de sistemele de asigurări pentru tratamentul pacienților renali cronici sunt în continuă creştere; atât dializa, cât şi transplantul renal sunt tehnici costisitoare, perfectibile şi nelipsite de complicaţii. Prevenţia şi încetinirea declinului funcţiei renale sunt preocupările majore ale nefrologiei secolului XXI.

Cartea de faţă îşi propune o trecere în revistă a aspectelor semnificative – mecanisme fiziopatologice, stadializare, manifestări clinice, evoluţie, complicaţii şi posibilităţi curative – proprii sindromului de IRC. De asemenea, am dorit să punctăm noţiuni clasice importante de practică nefrologică – uneori neglijate în lucrările moderne – şi să subliniem din lista teoriilor recente acele elemente pe care le considerăm valoroase.

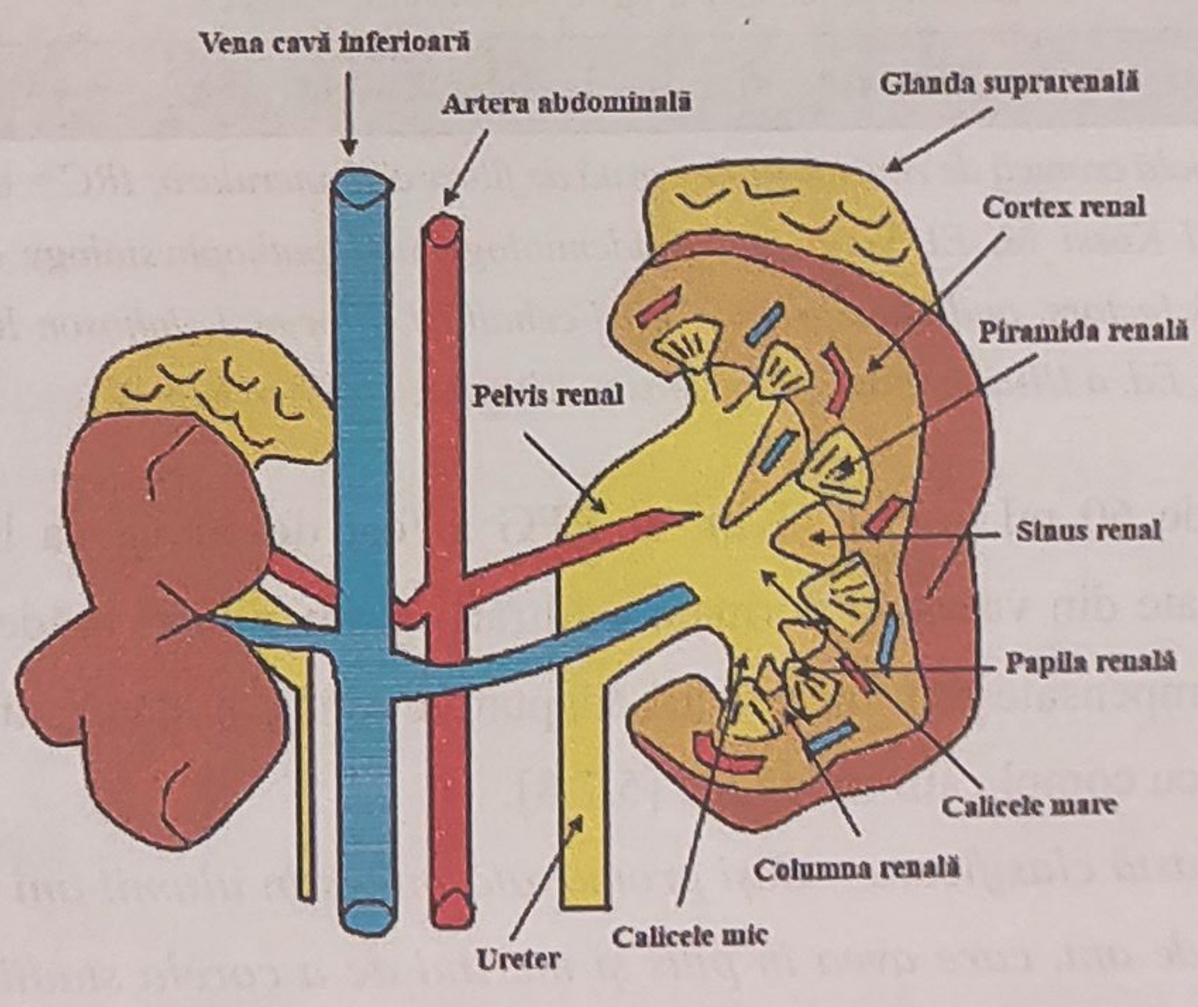



**Figura 1.** Diferenţe de structură dintre rinichiul diagnosticat cu IRC şi rinichiul indemn*

**Modificat după: http://nephrology.medicine.ufl.edu/patient-care/research/chronic-kidney-disease/.*

**Modificat după: Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM et al. Abdomenul. În: Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM (editori). Gray's anatomy pentru studenţi. Ed. a II-a. Bucureşti: Elsevier Inc şi Prior & Books SRL, 2010: p. 246-403.*

## *CAPITOLUL II. DEFINIȚIE*

***Insuficiența renală cronică este un sindrom definit prin scăderea progresivă a filtrării glomerulare care determină creșterea creatininemiei.***

Această definiție clasică simplă a fost completată în ultimii ani cu elemente precise care să delimiteze cu certitudine momentul în care considerăm că a fost compromisă ireversibil „suficiența funcțională renală". *Definim ca IRC o scădere a ratei filtrării glomerulare (RFG) sub 60 mL/min/1,73 $m^2$ cu durată mai mare de 3 luni* [4-7].

Conform acestei definiții, termenul de IRC corespunde stadiilor 3 – 5 de boală cronică de rinichi (BCR) – entitate instituită de către NKF-K/DOQI (*National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) pentru a defini disfuncția renală cronică în diferite stadii (**Tabel 1**) [4-7].

**Tabel 1.** *Stadializarea BCR**

| Stadiul BCR | Semnificația | RFG mL/min/1,73 $m^2$ |
|---|---|---|
| 1 | Afectare renală cu RFG normală sau crescută | Peste 90 |
| 2 | Scădere ușoară a funcției renale | 89 – 60 |
| 3 | Scădere moderată a funcției renale = IRC | 59 – 30 |
| 4 | Scădere severă a funcției renale = IRC | 29 – 15 |
| 5 | Insuficiență renală cu indicație de dializă sau transplant = IRC | Sub 15 |

*Abrevieri: BCR = boală cronică de rinichi; RFG = rată de filtrare glomerulară; IRC = insuficiență renală cronică.*

**Modificat după El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease: natural history, risk factors, and management. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). Comprehensive clinical nephrology. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 813-821.*

Nivelul de 60 mL/min/1,73 $m^2$ al RFG a fost desemnat ca limită a IRC, deoarece reprezintă jumătate din valoarea normală a filtrării glomerulare; scăderile sub această valoare nu mai pot fi compensate prin modificări adaptative renale și determină apariția sindromului complex al IRC cu complicații sistemice [5,7,8].

*N.B. Această clasificare – deși promovată intens în ultimii ani – este identică aceleia vechi de o sută de ani, care avea în plus și meritul de a corela stadiile IRC cu mecanismul patogenic de menținere a unui nivel de retenție azotată și cu nivelul anemiei ce însoțește IRC. Putem considera limita propusă de valoarea RFG, care azi definește debutul IRC, ca fiind discutabilă deoarece:*

*a) se poate supraviețui – un timp limitat – cu 10% nefroni funcționali activi (NFA);*

*b) un bolnav nefrectomizat sau cu rinichi unic congenital nu va avea RFG peste 60 mL/min.*

Valoarea RFG, estimată prin diferite formule matematice (**Figura 2**, **Figura 3**), a înlocuit creatininemia în definirea IRC, deoarece există situații **„border-line"** în care nivelul creatininei serice poate fi superior normalului fără markeri de boală renală. Este cazul vârstnicilor, la care scăderea fiziologică a RFG prin procesul de ateroscleroză (*e.g.:* scleroză glomerulară, atrofie tubulară) determină creşteri ale creatininemiei peste limita normală, fără boală renală existentă [8]. Valoarea creatininei corespunzând unei RFG în limitele 60 – 90 mL/min/1,73 $m^2$ la vârstnic, fără markeri de boală renală, este considerată „normalul vârstei" [8]. Această stare de „normalitate la limită" este grevată, însă, de riscul decompensărilor facile de cauze diverse: orice solicitare producătoare de hipercatabolism determină creşterea valorilor retenţiei azotate (*proba de efort metabolic în nefrologie*) [9]. De asemenea, în aprecierea funcţiei renale este justificată influenţa vârstei, greutăţii şi genului, informaţii cuprinse în formulele de calcul utilizate în prezent [5,7,10].

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{[(140 - \text{vârstă exprimată în ani}) \times (\text{greutatea ponderală exprimată în kg}]}{(\text{Cr serică în mg/dL}) \times 72} \ (\times 0{,}85, \text{femei})$$

**Figura 2.** Ecuaţia Cockroft-Gault*

$$\text{RFG (mL/min)} = 170 \times (\text{Cr serică în mg/dL})^{-0{,}999} \times (\text{vârsta exprimată în ani})^{-0{,}176} \times (0{,}762, \text{femei}) \times (1{,}180, \text{Afro-Americani}) \times (\text{ureea serică în mg/dL})^{-0{,}170} \times (\text{albumina în g/dl})^{0{,}318}$$

**Figura 3.** Ecuaţia MDRD*

*Abrevieri: CrCL = clearance-ul creatininei; Cr = creatinina.*

**Modificat după Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. UpToDate. 2012; http://www.uptodate.com/assessment-of-kidney-function.*

Pentru simplificarea acestor formule complexe plurifactoriale s-a introdus recent măsurarea nivelului de cistatină C, marker al injuriei timpurii a rinichilor care nu depinde de masa musculară, vârstă, sex şi rasă [5,10]. Nivelul cistatinei C este o determinare utilă în special la vârstnicii suspectaţi de insuficienţă renală [5,11]. Ghidurile de specialitate recomandă la bolnavii diabetici cu RFG < 60 mL/min/1,73 $m^2$ calculul raportului albumină urinară:creatinină urinară, considerând microalbuminuria la o valoare de 30 – 300 mg/g şi macroalbuminuria la > 300 mg/g [12].

*N.B. Cele două noi formule de calcul a clearance-ului creatininei au fost elaborate după principiul „de ce simplu dacă se poate complicat?", fiind rezultatul numeroaselor congrese de nefrologie (datorate dializei!). Un exemplu de abatere de la aceste formule îl reprezintă supraevaluarea RFG prin secreţie tubulară de creatinină; alt exemplu este acutizarea temporară a IRC prin efort fizic, mioclonii, traumatisme musculare.*

## *CAPITOLUL III. STADIALIZARE*

Stratificarea clasică a insuficienței renale cronice, urmând clasificările propuse de *Sarre*, dar și de *Bricker et al* [13], a fost bazată pe numărul de nefroni funcționali activi și pe valoarea creatininei serice [14]. În cadrul clasificării era cuprins și nivelul anemiei corespunzătoare evoluției naturale a IRC, știut fiind că simptomatologia fiecărui nivel de degradare a funcției renale este dată, mai ales, de gradul anemiei (**Tabel 2**) [14,15].

**Tabel 2.** *Stadializarea IRC**

| Stadiul | NFA (%) | Creatininemie (mg/dL) | Hematii (mil.) |
|---|---|---|---|
| **Suficiență funcțională renală** | **≥ 50** | *1,2* | *4* |
| **IRC compensat prin poliurie** | **50 – 33** | *1,2 – 2* | *3,5 – 4* |
| **IRC compensat prin RAF** | **33 – 25** | *2 - 4* | *3 – 3,5* |
| **IRC decompensat** | **25 – 10** | *4 – 8* | *2,5 – 3* |
| **Uremie** | **sub 10** | *peste 8* | *2 – 2,5* |
| **Uremie depășită** | **~ 0** | *peste 8* | *2* |

*Abrevieri: NFA = nefroni funcționali activi; RAF = retenție azotată fixă; IRC = insuficiență renală cronică.*

**Modificat după Dimitriu CC, Beroniade V. Insuficiența renală (insuficiența renală globală cronică). În: Dimitriu CC, Beroniade V (editori). Nefrologie. București: Editura Medicală, 1963; p. 205-266.*

**Modificat după Rădulescu D, David C, Ciocâlteu A, Mocanu B, Costache DM. Insuficiența renală cronică. În: Ciocâlteu A (editor). Tratat de nefrologie. București: Editura Național, 2006; p. 593-642.*

Clasificarea inițială este utilă în practică și este folosită în continuare, deoarece:

- nu impune efectuarea *clearance*-ului de creatinină (pe care o considerăm inutilă la o diureză peste 1.000 mL/24 ore);
- poate conduce terapia după creatininemie, ușor de determinat în orice laborator;
- permite un diagnostic facil între IRC, IRA (insuficiență renală acută) și IRA suprapusă IRC prin paralelismul dintre creatininemie și anemie;
- subliniază importanța diurezei.

*Excepțiile* de la regulile clasificării sunt reprezentate de:

- creşterile temporare ale creatininemiei după nefrectomiile unilaterale (pe o perioadă de 3 luni după nefrectomie sunt acceptate creşteri ale creatininei la efort fizic sau exces proteic);
- IRC din boala polichistică renală – evoluează cu anemie mai blândă decât nivelul creatininei;
- IRC din nefropatia balcanică – asociază anemie accentuată față de nivelul creatininei;
- IRC din faza de uremie depăşită, în tratament de supleere renală, prezintă valori variabile ale creatininemiei, care depind de timpul scurs de la ultima şedință de dializă şi ale anemiei în funcție de doza de agent stimulator al eritropoiezei (ASE) administrată.

Această clasificare a fost înlocuită în ghidurile moderne de clasificarea BCR (*vezi* **Tabelul 1**), care păstrează unele puncte comune pe care practicianul trebuie mereu să le aibă în vedere [16,17]:

1. insuficiența renală cronică se definește după pierderea a cel puțin 50% din RFG sau NFA; până atunci, vorbim despre afectare renală, dar cu păstrarea suficienței funcționale;
2. primele stadii ale bolii pot fi asimptomatice, apariția anemiei renale fiind elementul care influențează major simptomatologia;
3. pacienţii diagnosticaţi cu „uremie depăşită" = „BCR stadiul terminal", a căror supravieţuire depinde de dializă sau transplantul renal, constituie o categorie distinctă a populaţiei cu funcţie renală compromisă, deoarece prezintă comorbidităţi şi complicaţii specifice terapiei alese (dializă sau transplant renal).

*Clasificarea modernă a BCR* accentuează şi alte aspecte [10]:

1. valorile normale ale RFG nu semnifică întotdeauna lipsa afectării renale;
2. valorile constante ale RFG nu indică neapărăt o stabilitate a afectării renale primare şi de aceea este utilă evaluarea sedimentului urinar, a proteinuriei şi a valorilor tensiunii arteriale (TA);
3. creşterea RFG presupune fie ameliorarea bolii de fond, fie apariţia unui mecanism maladaptativ de hiperfiltrare pentru menţinerea homeostaziei interne.

## *CAPITOLUL IV. EPIDEMIOLOGIE*

În studiul EUGLOREH (*EU Public Health Programme Project Global Report on the Health Status in the European Union*) din *2007* este prezentată incidenţa IRC (BCR stadiile 3 – 5) la nivelul fiecărei țări europene: valorile se dispun pentru sexul masculin de la 3,57% în Norvegia până la 7,2% în Germania, iar pentru sexul feminin de la 6,2% în Italia până la 10,2% în Islanda [18].

Prevalenţa medie a BCR la adulţii tineri este de 7,2%, iar la vârstnici (peste 64 de ani) între 23,4 – 35,8%, indiferent de formula de calcul aplicată (Cockroft-Gault, MDRD, cistatina C sau raportul albumină urinară:creatinină urinară) [19]. Astfel se explică prevalenţa crescută a BCR în stadiile iniţiale (10,8%) comparativ cu stadiul 5 (0,1%), deoarece vârstnicii decedează din alte cauze înainte de progresia bolii [20].

Raportul USRD (*United States Renal Data System*) din *2012* enunță o prevalenţă a bolnavilor cu BCR stadiul terminal de 1752 până la 2457 la 1 milion de locuitori [21]. În România, prevalenţa pacienţilor aflaţi în programul de hemodializă (HD) în *2010* a fost de 9707, în dializă peritoneală (DP) de 1525 şi a transplantaţilor renal (TR) de 853 (114 cazuri de la donatori în viaţă) [22].

## *CAPITOLUL V. ETIOLOGIE*

### *a) Boala renală de bază*

Rata de progresie a BCR spre IRC stadiul terminal depinde într-o mare măsură de afecţiunea renală primară [5,6]: diabetul zaharat – DZ (prezentând o scădere anuală a RFG de circa 10 mL/min), hipertensiunea arterială – HTA (cu o scădere anuală a RFG de 5 mL/min), glomerulopatii (GP), nefrite tubulointerstiţiale cronice (NTIC) – boli genetice şi autoimune, pielonefrită cronică (PNC), litiază renală, toxice, sepsis etc.

Cauzele IRC se clasifică astfel [4,23]:

1. prerenale – hipovolemia şi hTA (hipotensiunea arterială) pot fi cauze ale IRC (în insuficienţa cardiacă congestivă, ciroza hepatică) sau ale acutizării/agravării unei IRC de altă etiologie;
2. renale:
   a) boli vasculare – nefroscleroză hipertensivă, stenoză de arteră uni- sau bilaterală, boala ateroembolică;
   b) boli glomerulare – idiopatice (primare) sau secundare din: diabetul zaharat, amiloidoză, infecţii (hepatite, HIV, parazitoze), sindromul hemolitic-uremic, colagenoze şi vasculite, sindrom Alport, toxicitate (droguri, săruri de aur), neoplazii etc;
   c) boli tubulointerstiţiale – boala polichistică renală autozomal dominantă (BPRAD), NTIC infecțioase sau toxice, nefrocalcinoza, boli automimune (sarcoidoza, sindromul Sjögren etc), nefropatia de reflux, mielomul multiplu etc.
3. postrenale – uropatie obstructivă prin adenom de prostată, stricturi uretrale, litiaza urinară, vezică neurologică, fibroza retroperitoneală etc.

Considerând datele statistice din ultimii ani, cei mai importanţi factori etiologici asociaţi cu apariţia IRC sunt DZ (15 – 40%) şi HTA (15 – 25%), urmaţi de diferite alte patologii (**Figura 4**) [24].

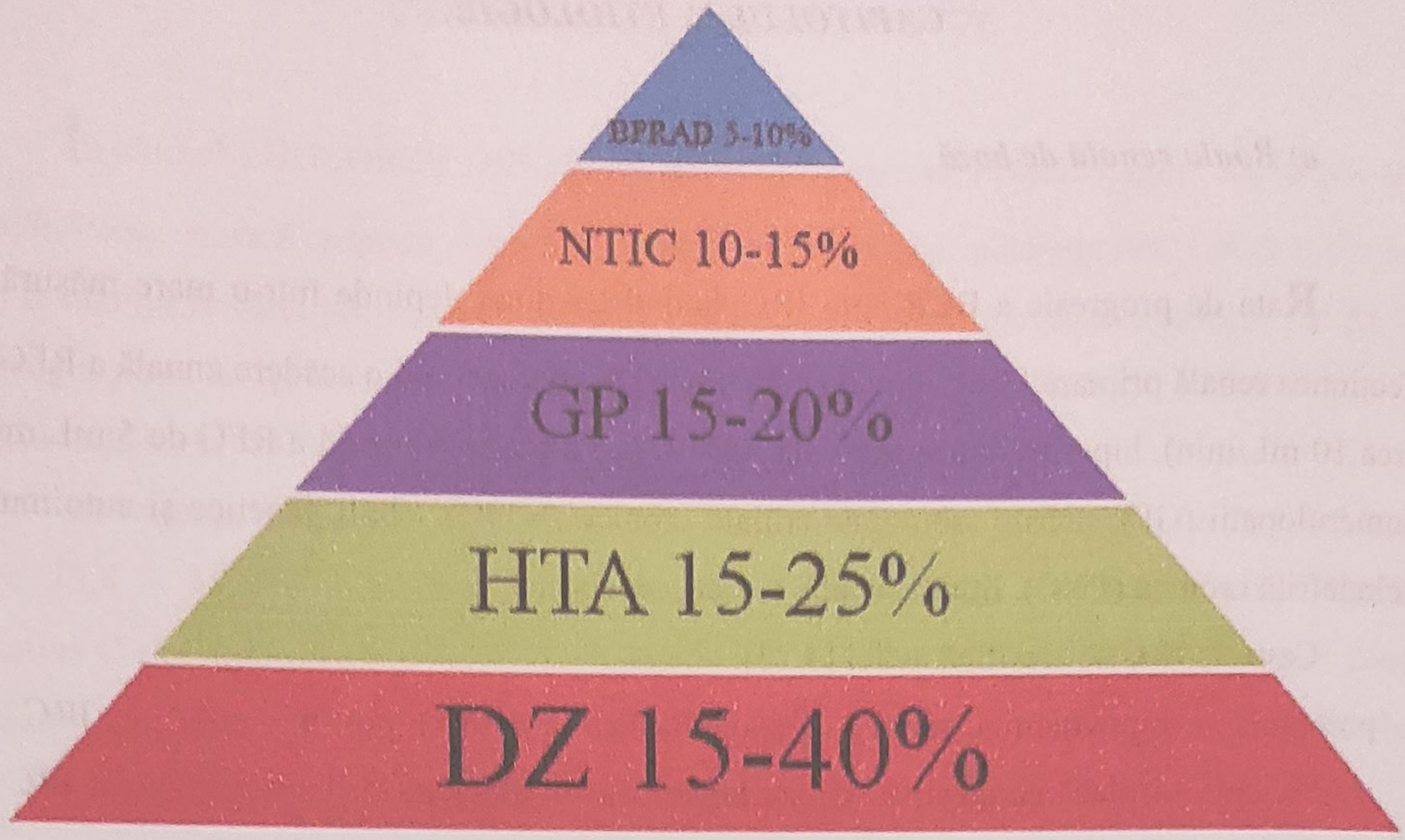



**Figura 4.** Stratificarea cauzelor etiologice principale de apariţie a IRC*

*Abrevieri: DZ = diabet zaharat; HTA = hipertensiune arterială; GP = glomerulopatii; NTIC = nefropatii tubulointerstiţiale cronice; BPRAD = boală polichistică renală autosomal dominantă*

**Modificat după Gusbeth-Tatomir P, Segall L, Covic A, Covic M. Boala cronică de rinichi. În: Covic A, Covic M, Segall L, Gusbeth-Tatomir P (editori). Manual de nefrologie. Iaşi: Editura Polirom, 2007; p. 279-331.*

Debutul declinului funcţiei renale anunţă evoluţia IRC spre stadiul terminal. Este important şi util de precizat etiologia bolii de fond, deoarece s-a dovedit cu certitudine influenţa cauzei primare asupra ritmului progresiei insuficienţei renale, implicit a supravieţuirii pe termen lung [25].

***b) Factori precipitanţi***

O serie de factori precipitanţi cresc semnificativ riscul dezvoltării IRC [6,26]:

1. prezenţa DZ şi/sau a bolilor cardiovasculare – posibil datorită profilului de risc comun asociat (HTA, obezitate, dislipidemie, fumat etc);
2. istoric familial de boli renale/predispoziţia genetică – respectiv alterări ale genelor responsabile de activitatea SRAA (sistemul renină-angiotensină-aldosteron), oxidului nitric, citokinelor (IL-1, TNF-α), factorilor de creştere, complementului, imunoglubulinelor;
3. rasa – Afro-Americană [27];

4. factori materno-fetali – malnutriţia din timpul sarcinii; o greutate mică la naştere urmată de o creştere rapidă ponderală (determină pierderea de nefroni funcţionali) [28];
5. HTA;
6. dislipidemia – mai ales hipertrigliceridemia;
7. obezitatea;
8. fumatul;
9. vârsta peste 65 ani;
10. administarea de medicamente nefrotoxice.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

***c) Factori de progresie***

Progresia IRC depinde de **modificările hemodinamice** consecutive pierderii de nefroni activi şi un rol esenţial în apariţia acestor tulburări este reprezentat de scăderea contractilităţii arteriolei aferente comparativ cu eferenta, producând creşterea presiunii intraglomerulare şi a hiperfiltrării glomerulare [7]. Aceste fenomene maladaptative sunt consecinţa activării sintezei de *angiotensină II* (Ag-II), care induce pe de o parte modificări hemodinamice, iar pe de altă parte afectează permselectivitatea barierei glomerulare pentru filtrarea proteinelor care în mod normal nu ajung în spaţiul urinar [7]. În plus, se stimulează sinteza de mediatori proinflamatori (PAI-1, macrofage etc) [7]. Un alt factor incriminat în stimularea hiperfiltrării glomerulare este creşterea sintezei de *aldosteron* prin activarea receptorilor mineralocorticoizi de la nivelul *maculei densa* care au rol de inhibare a feedback-ului tubuloglomerular [29,30].

Schematizând, afectarea hemodinamicii renale se datorează [29,31,32]:

a) mecanismelor maladaptative ca răspuns la pierderea importantă de nefroni funcţionali;
b) vasodilataţiei renale incipiente;
c) scăderii permeabilităţii glomerulare pentru apă şi molecule de dimensiuni mici [33].

În progresia IRC intervin în principal următorii factorii:

1. **proteinuria** – la nivele de peste 500 mg/zi este responsabilă de progresia afectării renale; proteinuria neselectivă induce modificări structurale importante şi adesea ireversibile [6]. Se poate discuta şi neselectivitatea drept marker – nu cauză – a unor leziuni ireversibile. O proteinurie masivă (mai mult de 3,9 g/zi) contribuie la scăderea semnificativă a RFG [7] datorită activării mediatorilor inflamatori (endotelina-1, MCP-1, citokine, complement, factori de creştere etc) [7], a proceselor imune [29] şi apariţiei fibrozei interstiţiale prin acumulare de matrice extracelulară, fibronectină etc [7]. Apariţia

inflamaţiei şi implicit a fibrozei induce leziuni tubulointerstiţiale (chiar dacă boala de fond este o glomerulopatie), iar gradul acestei afectări reprezintă un predictor superior al injuriei glomerulare [7]. Concluzionând, mecanismele prin care proteinuria contribuie la progresia IRC sunt [29]: toxicitatea mezangială şi cea indusă de filtrarea excesivă de acizi graşi, transferină sau albumină, hiperplazia şi injuria tubulară, leziunile podocitare, efectul marcant proinflamator şi, secundar, fibrozarea structurilor renale.

2. **hipertensiunea sistemică** – este transmisă şi la nivel glomerular determinând în final apariţia glomerulosclerozei [6]. Iniţial se produc modificări datorită [29]:
   a) lezării directe a ţesutului endotelial;
   b) acumulării de depozite hialine care în timp vor îngusta lumenul capilar şi implicit vor induce scăderea RFG;
   c) expansionării ţesutului mezangial prin activarea mediatorilor inflamatori şi a sintezei de matrice extracelulară [34-36].
3. **dislipidemia** – cu precădere scăderea serică a componentei HDL colesterol [29]. Implicarea acesteia în progresia BCR a fost dovedită experimental prin administrarea de statine care, pe lângă scăderea importantă a profilului lipidic, au încetinit şi rata de evoluţie a bolii renale [29,37-40].
4. **hiperuricemia** – stimulează SRAA prin asocierea apariţiei HTA şi a injuriei renale datorită mecanismelor de formare a cristalelor urice [6], dar şi prin afectarea perfuziei renale datorită proliferării celulelor musculare netede din structura arteriolei aferente [29,41-45].
5. **toxicitatea fierului** – prin modificări structurale ale barierii glomerulare este permisă filtrarea transferinei (în mod normal nu este filtrată) şi formarea de radicali hidroxilici [29,46].
6. **alţi factori** [6,7,29,45] – lipsa controlului glicemic la pacienţii cu nefropatie diabetică, obezitatea, rasa Afro-Americană, fumatul, abuzul de droguri, alcool şi cofeină, administrarea de analgezice sau AINS, intoxicaţia cu plumb, acidoza metabolică (prin stimularea fibrozei interstiţiale datorită stimulării sintezei de endotelină), factorii genetici, vârsta înaintată (prezintă o scădere mai accelerată a RFG), sexul masculin, anemia, retenţia de fosfaţi, hipoxia tubulară cronică, condiţiile socio-economice, aportul proteic important etc.

Pentru o atitudine profilactică şi un management corect al IRC este imperativ necesară diagnosticarea timpurie şi tratarea eficientă a acestor cauze.

## *CAPITOLUL VI. FIZIOPATOGENIE*

În mod curent se consideră că apariţia şi progresia IRC se pot explica prin combinarea a 2 teorii [15,47]: **1.** teoria nefronului intact (doar o parte din nefroni sunt afectaţi, iar activitatea celor funcţionali va creşte proporţional; în final, pe măsură ce boala avansează, apare afectarea globală a nefronilor) şi **2.** teoria nefronului patologic sau anarhia nefronică (toţi nefronii sunt afectaţi, dar în grade variabile).

Iniţial, ca răspuns la injuria produsă, este indusă hipertrofia morfofuncţională a nefronilor restanţi şi astfel vor creşte coeficientul de filtrare şi presiunea intraglomerulară (datorită vasodilataţiei de la nivelul arteriolei aferente) [15], fenomen considerat hiperfiltrare adaptativă [45]. În timp, acest efect va genera apariţia glomerulosclerozei şi a fibrozei [45].

O serie de mecanisme sunt considerate responsabile de iniţierea glomerulosclerozei [6,15]:

1. hiperfiltrarea şi hipertrofia glomerulară;
2. HTA glomerulară;
3. hiperlipemia;
4. proteinuria;
5. activarea factorilor de creştere (TGF-β);
6. diferenţierea inadecvată miofibroblastică mezangială;
7. greutatea ponderală scăzută la naştere;
8. leziunile la nivelul podocitelor şi cele tubulare;
9. hipertrofia compensatorie a rinichiului contralateral – observată în nefrectomia parţială;
10. HTA sistemică.

În ansamblu, procesul de glomeruloscleroză depinde de apariţia variatelor leziuni de la nivelul celulelor intra- (endoteliale, mezangiale şi epiteliale) şi extraglomerulare (elementele figurate, limfocitele şi macrofagele, din măduva osoasă, tubulointerstiţiale, vasculare) [6]:

a) **celulele endoteliale** – sunt primele structuri afectate prin edematierea lor, detaşarea membranei bazale, pierderea proprietăţilor anticoagulante, exprimarea moleculelor de adeziune pe suprafaţa acestora, stimularea mediatorilor proinflamatori [15,47]. Odată afectate, celulele glomerulare contribuie la sinteza matricei extracelulare prin acumulare de colagen, fibrinonectină, proteoglicani şi expansiune mezanagială secundară, inducând în final apariţia leziunilor de tip glomerulosclerotic [15,47].

b) **celulele mezangiale** – proliferează secundar lezării celulelor endoteliale: apariţia infiltratului inflamator induce proliferarea mezangială care ulterior va stimula sinteza matricei extracelulare prin dezechilibrul între kinaze şi inhibitorii lor.

c) **celulele epiteliale** – injuria podocitară interacţionează cu ţesutul epitelial şi va determina acumularea de material amorf la nivel paraglomerular şi lezarea tubulară cu formarea de glomeruli atubulari.

d) **elementele figurate** – celulele mezangiale afectate sunt influenţate şi de activarea factorilor de coagulare (trombina stimulează sinteza de TGF-β şi secundar va creşte producţia de matrice extracelulară), dar şi prin disfuncţia plachetară.

e) **limfocitele şi macrofagele** – prin răspunsul inflamator contribuie la iniţierea şi progresia glomerulosclerozei.

f) **celulele stem hematopoietice** – sunt implicate în *turnover*-ul mezangial normal şi în procesul de vindecare glomerulară.

g) **fibroza tubulointerstiţială** – injuria tubulară stimulează exprimarea factorilor de adeziune la suprafaţa celulară, sinteza mediatorilor inflamatori, proliferarea fibroblastelor interstiţiale (prin transformarea fenotipică a miofibroblastelor) şi expansionarea matricei extracelulare.

h) **scleroza vasculară** – apare în stadiile timpurii ale BCR (înaintea IRC), chiar în absenţa HTA. Induce modificări în arhitectura arteriolelor pre- şi postglomerulare şi a capilarelor peritubulare (prin activarea factorului de creştere vascular endotelial – VEGF) cu accentuarea ischemiei şi fibrozei.

Prin tulburări hemodinamice şi structurale la nivelul nefronilor se instalează disfuncţionalitatea ireversibilă a rinichilor [15,48]:

1. **tulburări hidroelectrolitice** – iniţial echilibrul este menţinut prin creşterea reabsorbţiei de apă şi sare; în stadiile avansate scade capacitatea de diluţie a urinei şi de excreţie a sodiului şi a potasiului. Secundar, se dezvoltă hipervolemie, hipernatremie, hiperkaliemie, HTA volum-dependentă şi edeme. Restricţia exclusivă de sare induce hiponatremie de diluţie şi un sodiu total al organismului crescut (mai ales dacă se asociază insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză hepatică). Hipopotasemia poate apare în NTIC (nefrite cu pierderi de potasiu), nefropatii tubulare primitive, la pacienţii cu poliurie (faza compensată a IRC, ameliorarea insuficienţei cardiace, terapia cu diuretice, vindecarea IRA sau după ridicarea unui obstacol urinar).
2. **tulburări acidobazice** – acidoza metabolică din IRC se datorează excreţiei deficitare de ioni de hidrogen şi reducerii sintezei de amoniu de la nivelul tubilor proximali. Ca

mecanism compensator apare hiperventilaţia care este exprimată bioumoral prin bicarbonat seric scăzut, $pCO_2$ scăzut. De regulă este asimptomatică până în stadii tardive, fiind evidentă la pacienţii cu IRC terminal (BCR stadiul 5), la care apar fenomene de dispnee la eforturi minime, corelate mai curând cu insuficienţă ventriculară stângă, insuficienţă cardiacă congestivă. Acidoza metabolică severă (bicarbonat sub 20 mmoli/L) cu manifestări clinice reprezintă indicaţie certă pentru iniţierea dializei.

3. **tulburări de excreţie a produşilor de retenţie azotată** – zilnic eliminăm 20 – 40 g de *uree*. Secundar leziunilor glomerulare creşte cantitatea de uree serică (la un debit urinar sub 1 mL/min doar 30% din ureea filtrată este eliminată), creştere influenţată şi de excesul aportului proteic (se va stabili aportul proteic zilnic permis în funcţie de concentraţia ureei urinare). Uremia peste 100 mg/dL (la care se adaugă diselectrolitemiile) instalată brutal, în 24 de ore, la un vârstnic poate induce tulburări ale stării de conştienţă. Dacă la un individ sănătos secreţia tubulară de *creatinină* este insignifiantă, în cazul BCR stadii tardive apare o creştere semnificativă a secreţiei acesteia, simultan cu stimularea degradării extrarenale de creatinină de la nivel intestinal. Sindromul uremic reprezintă o acumulare de produşi de retenţie azotată şi alte substanţe (uree, creatinină, acid uric, guanidine, pirimidine, homocisteină, indoli, fenoli, spermină, PTH, diferite proteine, aminoacizi etc) cu răsunet clinic asupra întregului organism: greaţă, vărsături, inhibarea eritropoeiezei, polineuropatie, afectare osoasă, rezistenţă la insulină, afectare hepatică, trombocitopatie, sindrom hemoragipar, disfuncţie leucocitară etc.
4. **tulburări de reglare a presiunii arteriale** – fiziologic şi în fazele iniţiale ale BCR, până în primul stadiu de IRC, efectele Ag-II sunt constante: vasoconstricţia arteriolei eferente care creşte filtrarea glomerulară. Odată compromisă funcţia renală şi prin anularea răspunsului de feedback, Ag-II este responsabilă de apariţia HTA: va creşte reabsorbţia de sodiu de la nivelul tubului proximal, va creşte rezistenţa vasculară periferică prin contracţia musculaturii netede, va stimula sinteza de aldosteron cu accentuarea la nivel distal a reabsorbţiei de sodiu şi secreţiei de potasiu. Lipsa unui feedback adecvat şi mai ales ischemia renală vor induce o creştere marcată a sintezei de renină cu accentuarea consecutivă a creşterii presiunii arteriale.
5. **tulburări de reglarea a eritropoiezei** – sinteza de eritropoietină (EPO) este stimulată la orice scădere a concentraţiei tisulare de oxigen prin activarea unui senzor pentru oxigen (o proteină hem), adiacent de tubii proximali. În IRC apar tulburări la nivelul acestui senzor, sinteza de EPO renală scade şi induce anemie normocromă şi normocitară.

Compensator, creşte sinteza de EPO extrarenală (mai ales de la nivel hepatic), explicându-se astfel o menţinere a numărului de hematii la un minimum de peste 2 milioane. Anumite condiţii patologice pot stimula sinteza de EPO: BPRAD (alterarea structurii peritubulare datorită chistelor reprezintă un factor stimulant), hidronefroza bilaterală, nefropatiile ischemice, adenocarcinomul renal (EPO secretată de celulele tumorale) etc.

6. **tulburări ale metabolismului fosfocalcic** – pentru activarea vitaminei D este nevoie de 2 hidroxilări succesive: o dată sub acţiunea 25-hidroxilazei hepatocitare cu formarea de $25(OH)D_3$ şi apoi, sub acţiunea 1 α-hidroxilazei renale, cu formarea calcitriolului, o a doua hidroxilare care este inhibată de hiperfosfatemie şi stimulată de scăderea PTH-ului plasmatic şi a hipocalcemiei. În IRC, prin pierderea de nefroni funcţionali, va scade şi sinteza de 1 α-hidroxilază, inhibată şi de prezenţa acidozei metabolice. Scăderea concentraţiei de calcitriol la un pacient cu IRC se datorează şi creşterii rezistenţei tisulare pentru acesta datorită acumulării de toxine uremice. Prin scăderea producerii de calcitriol, hipocalcemie, hiperfosfatemie şi creşterea sintezei de PTH se explică hiperparatiroidismul secundar (HPTH II) din IRC, reprezentând încercarea organismului de a menţine un echilibru fosfocalcic adecvat. Există condiţii patologice care accentuează deficienţa de vitamină $D_3$: sindromul nefrotic (prin pierderile urinare de proteine responsabile de legarea plasmatică a vitaminei), dializa peritoneală (pierderi proteice prin soluţia de dializă).

## *CAPITOLUL VII. MANIFESTĂRI CLINICE*

Pacientul cu IRC poate dezvolta o mare diversitate de manifestări clinice, mergând de la forme asimptomatice la un sindrom uremic patent – expresia completă a decompensării IRC [49].

Ureea este un simplu marker – şi nu cel mai bun – al IRC. Creşterea izolată a nivelului ureei sanguine se însoţeşte – la valori de aproximativ 500 mg/dL – de greaţă; prin simpla creştere a uremiei, decesul se produce la valori de peste 1.300 mg/dL (niciodată întâlnite în practica medicală) [15]. Astfel, termenul de „intoxicaţie uremică" pe care îl folosim pentru a desemna complexul de manifestări clinice din IRC se dovedeşte a fi sinonim cu cel de *„maladie brightică"* şi este depăşit. Chiar şi acţiunea celorlalte toxine uremice (poliaminele, guanidinele, moleculele cu greutate medie, PTH-ul etc) este greu de observat clinic în practica nefrologică actuală, dispensarizarea şi tratamentul bolii cronice de rinichi, precum şi tratarea precoce a complicaţiilor sale estompând considerabil paleta de manifestări subiective şi obiective.

Tabloul clinic clasic al intoxicaţiei uremice a fost descris pentru a integra următoarele manifestări [7,45,49]:

1. generale – astenie fizică, fatigabilitate, anorexie;
2. cardiovasculare – HTA, dureri precordiale, suflu sistolic, frecături pericardice, ateroscleroză accelerată, insuficienţă cardiacă, aritmii;
3. pulmonare – dispnee, congestie pulmonară, hemoptizii, EPA, respiraţie tip Kusmaul în acidoză;
4. gastrointestinale – greaţă, vărsături, hemoragii digestive superioare, dureri abdominale, diaree, tulburări ale simţului gustativ, pancreatite, hepatite, sughiţ, stomatite, ulcer peptic, gastrite;
5. neurologice – cefalee, tremor, insomnie, encefalopatie, convulsii, polineuropatii, sindromul de „picioare neliniştite";
6. musculoscheletale – parestezii, slăbiciune musculară, artrite, atac de pseudogută;
7. cutaneo-mucoase – hiperpigmentare, paloare, prurit, necroze, edeme faciale matinale şi gambiere seara, semnul Terry unghial;
8. endocrine – tulburări ale funcţiei tiroidiene, sexuale (pierderea libidoului, impotenţă, amenoree), de creştere;
9. genitourinare – hematurie prin tulburări de crază sanguină;
10. imunologice – deficit imunitar cu creşterea riscului pentru infecţii virale şi bacteriene.

Aproximativ 5% dintre pacienţii cu IRC decompensat prezintă un tablou clinic având caracter de urgenţă medicală: HTA severă, encefalopatie uremică, manifestări hemoragice severe sau exsudate oculare, edeme generalizate, fenomene de insuficienţă ventriculară stângă patentă, frecătură pericardică [45].

## *CAPITOLUL VIII. EXPLORĂRI DE LABORATOR ŞI PARACLINICE*

### *Investigaţii bioumorale*

*Valoarea creatininemiei* este investigaţia primordială în IRC. La o diureză peste 1.000 mL/zi acestă analiză bioumorală evaluează suficient de bine gradul de afectare renală. *Evaluarea funcţiei renale* se exprimă modern, pe baza nivelului creatininemiei, prin *valoarea RFG* determinată conform metodelor prezentate anterior (formula Cockroft-Gault, MDRD, cistatina C etc) [23]. Estimarea pe care o putem obţine printr-o creatininemie normală nu garantează lipsa afectării funcţionale renale, ci certifică existenţa unui număr de nefroni funcţionali activi suficient pentru a reuşi să elimine cantitatea de creatinină produsă zilnic [15]. Introducerea în formulă a vârstei, greutăţii, rasei, genului asigură o mai bună apreciere a funcţiei rinichiului în stadiile de debut ale BCR, până la instalarea IRC [23]. De asemenea, este important de precizat că la pacienţii cu distrofie musculară sau talie redusă valoarea creatininei subapreciază gradul de insuficienţă renală; distrucţia musculară (rabdomioliza), ingestia proteică, diminuarea diurezei în ultimele 24 de ore determină o valoare a creatininemiei superioară gradului de afectare a funcţiei renale [15,23].

*Ureea serică* este o investigaţie utilă în IRC, putând oferi informaţii valoroase [15]:

- menţinerea unui paralelism între creatininemie şi uremie semnifică lipsa elementelor de acutizare a IRC, o ingestie proteică adecvată gradului de afectare renală, o funcţie hepatică bună, o hidratare normală;
- creşterea disproporţionată a uremiei poate traduce IRC acutizat (IRA supraadăugată IRC), poliurie, ingestie proteică în exces;
- uremia insuficient crescută faţă de creatininemie poate semnifica insuficienţă hepatică, malnutriţie, regim hipoproteic, distrucţie musculară.

*Acidul uric* îşi menţine valorile normale în IRC până în stadiul uremic [15].

Prin *analiza urinii* în stadiile incipiente de IRC se pot obţine informaţii asupra tipului de boală renală de bază (glomerulopatie, nefropatie tubulară, interstiţială) şi a prezenţei acutizărilor [23,50]:

- densitatea urinară este permanent scăzută în pielonefrite cronice (nu depăşeşte 1005) şi este cvasinormală în glomerulopatii (1010 – 1015); în IRC stadiul terminal densitatea urinară scade, oricare ar fi boala cauzală;

- valorile pH-ului urinar sunt constant alcaline în pielonefrite cu germeni ureazosecretori și litiază de fosfat amoniacomagnezian și excesiv de acide în tuberculoza urogenitală;
- proteinuria peste 1 g/zi semnifică glomerulopatie, dar valorile sale scad pe măsura creșterii gradului de IRC (*excepție*: sindromul nefrotic poate prezenta proteinurii peste 3,5 g/zi până în stadiile terminale IRC, cașectizante, impunând nefrectomia bilaterală și instituirea dializei);
- sedimentul urinar poate fi atipic (cilindrii ceroși care apar în orice tip de IRC) sau poate orienta asupra bolii de bază, în acutizările acesteia (boli glomerulare – cilindrii hematici; boli tubulointerstițiale – cilindrii leucocitari).

***Ultrasonografia renală***

Ecografia este investigația imagistică de primă intenție la pacientul cu IRC: noninvazivă, repetabilă, fără contraindicații. Oferă informații rapide asupra morfologiei renale: dimensiunile rinichilor, valoarea indicelui parenchimatos (IP), ecogenitatea corticalei, prezența eventualelor dilatații ale sistemului pielocaliceal, calculilor, colecțiilor intra- sau perirenale etc.

Majoritatea cazurilor de IRC evoluează cu reducerea dimensiunilor renale; în unele situații, se poate preciza boala renală primară [51]: BPRAD (modificări renale bilaterale prezentând o structură multichistică, multiloculară și dimensiuni variabile ale chistelor), refluxul vezicoureteral (se observă în cazurile severe, iar metoda Doppler realizată în timpul micționării relevă apariția refluxului în ureterul juxtavezical), litiaza renală, nefrocalcinoza, pielonefrita cronică (asimetrie renală, scăderea dimensiunilor renale, ștergerea diferențierii corticomedulare etc), neoplasmele renale, stenoza de arteră renală (la examinarea Doppler se observă o viteză maximă sistolică de peste 1,5 m/s și un raport reno-aortic mai mare de 3,5 – stenoză semnificativă) etc.

***Investigații radiologice***

*Radiografia renală simplă* a fost înlocuită treptat cu ecografia; pentru a fi utilă trebuie să fie corect efectuată, la un pacient cu pregătire prealabilă. Poate oferi informații suplimentare examenului ecografic în litiaza renală și, mai ales, în cea ureterală (fără posibilitatea vizualizării calculilor de acid uric sau a celor de dimensiuni mici) [52].

*Urografia intravenoasă* poate fi efectuată în orice stadiu al IRC, dar informațiile oferite de acestă investigație nu justifică iradierea pacientului decât în situații de excepție: afecțiuni urologice obstructive în stadiul de debut al IRC [52]. Chiar și atunci, poate fi înlocuită de tomografia computerizată [52].

*Tomografia computerizată* (CT): gold-standard pentru diagnosticarea urolitiazei, chiste care ridică suspiciunea de malignitate, evaluarea și stadializarea carcinomului renal celular [52]. În cazul în care evaluarea tomografică este nesatisfăcătoare se poate practica *RMN*, cu mențiunea de a se evita administrarea de gadolinium la pacienți cu RFG sub 30 mL/min/1,73 $m^2$ (poate induce fibroză nefrogenică sistemică) [52].

***Puncția biopsie renală***

Are indicație discutabilă în IRC; clasic, poate fi o opțiune în glomerulopatii fără HTA cu IRC la debut, dar terapia imunosupresoare a cărei instituire ar urma rezultatului anatomopatologic este deja cvasi-inutilă dacă s-a instalat IRC [15].

## *CAPITOLUL IX. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ*

***Diagnosticul de IRC*** este pus de creşterea persistentă a creatininemiei. Valorile crescute ale uremiei, anemia, hipocalcemia sunt modificări asociate, dar absenţa lor nu exclude diagnosticul.

Pentru realizarea ***diagnosticului etiologic*** trebuiesc cunoscute bolile renale cu potenţial de evoluţie către IRC [23]:

1. nefropatia diabetică – DZ tip 1 sau 2.
2. bolile renale nondiabetice:
   a) boli glomerulare – autoimune, postinfecţioase, medicamentoase, neoplazice etc;
   b) boli vasculare – HTA, microangiopatii, stenoză de arteră renală etc;
   c) boli tubulointerstiţiale – infecţii de tract urinar (ITU), litiază renală, uropatie obstructivă, nefrotoxicitate medicamentoasă;
   d) boli chistice – BPRAD.
3. bolile posttransplant – rejet cronic, induse medicamentos (ciclosporină, tacrolimus), boli recurente (afecţiunile glomerulare), glomerulopatia posttransplant.

Diagnosticul etiologic al IRC nu este întotdeauna posibil; dacă stadiul bolii este avansat, modificările renale pot fi atipice și pot estompa particularitățile bolii de fond. Puține afecțiuni renale de bază își păstrează caracteristici patognomonice până în stadii avansate de IRC (boala polichistică renală, sindromul nefrotic).

În stadii de debut ale IRC, ***diagnosticul pozitiv*** al bolii de fond poate să îndrume constituirea unei scheme igieno-dietetice și terapeutice adecvate și evitarea complicațiilor care accelerează declinul funcției renale. Din datele anamnestice, clinice, bioumorale și paraclinice putem orienta diagnosticul etiologic spre [23]:

a) nefropatie glomerulară – HTA, edeme, proteinurie, hematurie, cilindurie eritrocitară cu hematii dismorfe, iar ecografic rinichi mici, simetrici, având contur regulat;
b) NTIC – istoric personal de ITU, uropatie obstructivă, episoade de gută, expunerea la diferite toxice, proteinurie sub 1 g/zi, leucociturie cu cilindrii leucocitari sau piurie sterilă, rinichi mici atrofiaţi, asimetrici şi boselaţi;
c) nefroscleroză hipertensivă – HTA veche, proteinurie redusă, rinichi simetrici;
d) stenoză de arteră renală – HTA severă refractară la tratament, proteinurie redusă, rinichi asimetrici, indice rezistiv sub 0,7 determinat prin eco-Doppler [52].

## CAPITOLUL X. COMPLICAŢII

### 1. Complicaţii cardiovasculare

Frecvenţa complicaţiilor cardiovasculare este mult crescută în grupul pacienţilor cu IRC – dializaţi sau în predializă – comparativ cu populaţia generală. La acestă tendinţă contribuie acţiunea sinergică a numeroşi factori, manifestaţi atât în fazele predialitice, cât şi după iniţierea terapiei de supleere renală: hipervolemia, anemia, hipoalbuminemia, hiperhomocisteinemia, dezechilibrele hidroelectrolitice, toxinele uremice, HPTH II, calcificările vasculare; HTA poate fi cauză sau/şi efect al bolii renale cronice care duce la IRC [15,53]. Alţi factori care influenţează manifestările cardiovasculare în IRC: vârsta, prezenţa DZ, a dislipidemiei, rezistenţa la insulină, stresul oxidativ care induce accelerarea fenomenelor de ateroscleroză, statusul de inflamaţie cronică în rândul populaţiei dializate, disfuncţia endotelială etc [54]. Multitudinea de tipuri de afectare cardiovasculară din IRC şi complexitatea interrelaţiei acestora cu nefropatia cronică a dus la constituirea complexului denumit *„sindrom cardio-renal"* [55] care include [56]: HTA, boală coronariană ischemică (BCI), aritmii, pericardite (mai ales la pacienţii cu stadiul terminal nedializaţi) [54], tulburări vasculare periferice, moarte subită (mai frecventă la vârstnici, diabetici sau pacienţi cu cateter venos central – CVC) [45] etc.

Prezenţa ***HTA*** se înregistrează la 80 – 85% dintre bolnavii cu IRC în predializă, procentul crescând la aproximativ 95% la dializaţi [57]. Aceasta poate preexista instalării IRC (datorată bolii renale de bază sau comorbiditate a acesteia; este agravată de apariţia IRC) sau se instalează după apariţia IRC (în principal datorită hipervolemiei). La pacienţii dializaţi HTA răspunde în proporţie de 80% la ultrafiltrarea dialitică adecvată – numai la 20% dintre hipertensivii dializaţi fiind implicaţi în geneza HTA şi alţi factori complementari hipervolemiei (hiperreninemia, hiperactivitatea sistemului simpatic) [57].

O consecinţă a persistenţei HTA şi a hipervolemiei este constituirea hipertrofiei ventriculare stângi (***HVS***), care poate apare încă din stadiile incipiente ale IRC şi care este influenţată de valorile tensionale, gradul anemiei, dar şi de activarea SRAA [54]. HVS se datorează suprasolicitării de volum (creşterea volumului extracelular, anemia, prezenţa fistulei arteriovenoase – FAV) şi de presiune (HTA, arterioscleroza, stenoza aortică) [45]. De remarcat este faptul că în cazul pacienţilor dializaţi putem întâlni ambele forme de HVS (concentrică şi excentrică), la care se poate asocia şi un grad de disfuncţie mixtă la cei cu afectarea cardiovasculară datând din perioada predialitică [45,58].

***Fibroza miocardică*** este o modificare patologică mai frecventă la pacienţii cu IRC pe fond de nefropatie diabetică asociată cu HTA; se datorează activării şi proliferării fibroblastelor mediate de PTH şi Ag-II [54,58,59].

***BCI*** este leziunea principală implicată în geneza tulburărilor de ritm și de conducere din IRC. Mortalitatea prin infarct de miocard – complicat cu aritmii – este de 3 ori mai mare în rândul bolnavilor cu IRC, comparativ cu cea înregistrată în populația fără afectarea funcției renale [60].

Tratamentul complicațiilor cardiovasculare se realizează în funcție de gradul afectării și a manifestărilor clinice [58]:

*1. Tratamentul HTA:*

- dieta hiposodată; se va monitoriza natriureza pentru a evita eventuala hiponatremie în nefropatiile cu pierdere de sare;
- diuretice de ansă (furosemid 40 – 80 mg/zi *per os*), preferabil numai în salturi HTA (administrarea cronică activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu anularea efectului antihipertensiv);
- antihipertensive recomandate: blocante ale canalelor de calciu, betablocante, simpatolitice cu acțiune centrală sau periferică; inhibitorii de enzimă de conversie (IEC) și blocantele de receptori de angiotensină (BRA) – recomandate de ghidurile nefrologice ca medicamente de primă intenție – comportă riscul scăderii diurezei, creșterii produșiilor de retenție azotată (PRA) și a kaliemiei, fiind preferate doar la proteinurici (**Tabel 3**) [15,61-63];
- hemodializa este terapie de elecție în HTA volum-dependentă rezistentă la tratament.

*2. Tratamentul HVS:*

- pacienți cu VS normal și asimptomatici, dar cu risc (HTA, diabet, boală cardiacă ischemică) – tratarea factorilor de risc asociați și îndepărtarea acestora (oprirea fumatului, regim igieno-dietetic corespunzător, menținerea TA în limite normale, tratamentul dislipidemiei, bolii ischemice etc); este recomandată de către ghidurile de practică nefrologică administrarea de IEC sau BRA la acești pacienți – manevră terapeutică discutabilă, cu eficiență incomplet documentată și posibile efecte adverse;
- pacienți cu HVS asimptomatici – regim igieno-dietetic adecvat, administrarea de IEC sau BRA (cu risc de scădere a diurezei și creștere a produșilor de retenție azotată, risc de hiperkaliemie) sau administrarea de betablocante;
- pacienți cu HVS simptomatici:
  a) cu disfuncție sistolică – diuretice, betablocante, IEC sau BRA, posibil digoxin;
  b) cu disfuncție diastolică – betablocante, nitrați cu durată lungă de acțiune, blocante de canale de calciu (verapamil, diltiazem), contraindicație pentru digoxin și vasodilatatoare;
  c) în caz de răspuns ineficient la terapiile propuse se consideră inițierea dializei.

De asemenea, s-a observat o regresie a HVS și o scădere a riscului aritmogen al BCI prin corectarea anemiei (considerată un factor de risc independent în apariția și progresia HVS) la valori ale hemoglobinei (Hb) mai mari de 10 g/dL [64].

**Tabel 3.** *Antihipertensive administrate la pacienţii cu IRC şi dializaţi**

| Medicament | Doza uzuală (mg) | Doza recomandată în funcţie de RFG (mL/min) | | | Doza suplimentară după dializă (mg) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *RFG > 50* | *RFG 10 – 50* | *RFG < 10* | *HD* | *DP* |
| | | | *IEC* | | | |
| Benazepril | 5 – 40 *qd* | 100% | 50 – 75% | 25 – 50% | nu | nu |
| Captopril | 12,5 – 50 *tid* | 100% | 75% | 50% | 12,5 – 25 | nu |
| Enalapril | 2,5 – 10 *q*12h | 100% | 75 – 100% | 50% | 2,5 – 5 | 2,5 – 5 |
| Fosinopril | 10 *qd* | 100% | 100% | 75 – 100% | nu | nu |
| Lisinopril | 2,5 – 10 *qd* | 100% | 50 – 75% | 25 – 50% | 2,5 – 5 | nu |
| | | | *BRA* | | | |
| Losartan | 50 – 100 *qd* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| | | | *Betablocante* | | | |
| Atenolol | 50 – 100 *qd* | 100% | 100% | 50% | 25 – 50 | nu |
| Acebutolol | 400 – 600 *qd/bid* | 100% | 50% | 30 – 50% | 150 | nu |
| Labetalol | 200 – 600 *bid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Metoprolol | 50 – 100 *bid* | 100% | 100% | 100% | 50 | nu |
| Propanolol | 80 – 160 *bid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| | | | *Agonişti $\alpha_2$ centrali* | | | |
| Clonidină | 0,1 – 0,3 *bid/tid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Metildopa | 250 – 500 *bid/tid* | *q*8h | *q*8 – 12h | *q*12 – 24h | 250 | nu |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Antagonişti de calciu* | | | | | | |
| Amlodipină | 2,5 – 10 *qd* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Dilitazem | 180 – 360 *qd* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Nifedipină | 30 – 90 *qd* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Nicardipină | 20 – 40 *tid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Verapamil | 180 – 360 *qd* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| *Diuretice* | | | | | | |
| Amilorid | 5 – 10 *qd* | 100% | 50% | *se evită* | - | - |
| Furosemid | 40 – 80 *bid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| Indapamidă | 2,5 *qd* | 100% | 100% | 50% | nu | nu |
| Hidroclorotiazidă | 25 – 50 *qd* | 100% | 100% | *se evită* | - | - |
| *Vasodilatatoare* | | | | | | |
| Hidralazină | 25 – 50 *tid/qid* | *q*8h | *q*8h | *q*8 – 16h | nu | nu |
| Minoxidil | 5 – 30 *bid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |
| *Alfa blocante* | | | | | | |
| Prazosin | 1 – 15 *bid* | 100% | 100% | 100% | nu | nu |

*Abrevieri: IEC = inhibitori de enzimă de conversie; BRA = blocanţi ai receptorilor de angiotensină; IRC = insuficienţă renală cronică; RFG = rată de filtrare glomerulară; q = la; h = oră; qd = pe zi; bid = de 2 ori/ zi; tid = de 3 ori/zi; qid = de 4 ori/zi.*

**Modificat după Rădulescu D, David C, Ciocâlteu A, Mocanu B, Costache DM. Insuficienţa renală cronică. În: Ciocâlteu A (editor). Tratat de nefrologie. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 593-642.*

**Modificat după Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D – report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int. 2010; 77:273-284.*

**Modificat după McIntyre CW, Owen PJ. Prescribing drugs kidney disease. În: Brenner BM (editor). Brenner and Rector's The Kidney. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 1930-1956.*

## *2. Complicaţii hematologice*

### ANEMIA

90% din pacienţii cu RFG scăzută cronic sub 30 mL/min/1,73 $m^2$ au o Hb mai mică de 10 g/dL [65,66] – aceasta este varianta modernă a aserţiunii clasice *„anemia este regulă în IRC la o creatinină peste 3 mg/dL"*. Nivelul Hb începe să scadă la valori ale RFG sub 75 mL/min/1,73 $m^2$ pentru bărbaţi şi sub 45 mL/min/1,73 $m^2$ la femei [67,68]. Apariţia şi gravitatea anemiei în IRC depinde de boala renală de bază şi de comorbidităţile asociate [67]:

- situaţii cu anemie precoce sau/şi agravată faţă de gradul IRC – nefropatia diabetică [69,70], nefropatia endemică de Balcani, sindromul nefrotic, asocierea de infecţii cronice, malnutriţie, hemoliză, pierderi sanguine cronice, precum şi la întreruperea tratamentului început cu ASE sau/şi fier;
- situaţii caracterizate de nivel crescut al Hb pentru gradul de disfuncţie renală – BPRAD (aceşti pacienţi pot prezenta policitemie în stadiile incipiente IRC) [71], hidronefroza bilaterală, tumorile renale, hepatopatiile regenerative, paratiroidectomia, sindromul Bartter, toate nefropatiile care asociază HTA severă (aceasta cauzează ischemie renală care stimulează secreţia de eritropoietină).

Anemia în BCR este normocromă, normocitară, fără semne de leucopenie sau trombocitopenie [67]. Cauza sa principală este scăderea sintezei de eritropoietină paralel cu diminuarea NFA. Se adaugă la aceasta [67]: **1.** inhibarea eritropoiezei prin efectul toxinelor uremice asupra fibroblastelor din cortexul renal adiacente epiteliului tubular şi capilarelor peritubulare [71,72]; **2.** acţiunea citokinelor inflamatorii asupra metabolismului fierului (este redusă cantitatea de fier liber) [73].

La pacienţii cu IRC, anemia este responsabilă de apariţia următoarelor manifestări clinice [65]: fatigabilitate, depresie, scăderea rezistenţei la efort, dispnee, tulburări cardio-vasculare (HVS, disfuncţie sistolică), creşterea riscului de mortalitate şi morbiditate. Prin tratarea corectă a anemiei şi menţinerea Hb în limite optime pentru IRC (10 – 12 g/dL) se obţin: creşterea calităţii vieţii, a capacităţii la efort, a funcţiilor cognitive, imune şi musculare, ameliorarea statusului nutriţional, scăderea necesităţii de transfuzii sanguine etc [67].

Conform ultimilor recomandări ale ghidurilor de specialitate se consideră iniţierea terapiei în cazul pacienţilor predialitici la valori sub 10 g/dL şi reducerea sau oprirea administrării ASE când valoarea Hb depăşeşte pragul de 11,5 g/dL, iar în cazul populaţiei dializate se începe tratamentul la valori sub 9 – 10 g/dL, cu întreruperea medicaţiei *recomandată* la un nivel peste 11,5 g/dL şi *obligatorie* la 13 g/dL (în funcţie de comorbidităţi

și starea clinică, practicianul poate să hotărască la pacientul respectiv un nivel optim de Hb peste 11,5 g/dL, asumându-și riscurile acestuia – tromboze, creșterea riscului de moarte subită) [65,67,69,74]. În pediatrie se vor menține valorile Hb la pacienții cu IRC în intervalul 11 – 12 g/dL [69].

Pentru atingerea și menținerea valorilor de Hb recomandate se folosește eritropoietină umană recombinată (rHuEPO) alfa sau beta, omega sau delta sau darbepoietina alfa cu administrare subcutană (s.c.); această cale s-a dovedit mai eficientă și mai ușor de tolerat (doze mai mici și posibilitatea administrării de 2 ori sau 1 dată/săptămână, chiar la 2 săptămâni pentru darbepoietină) decât calea intravenoasă (i.v.) [65,67,75].

Înaintea inițierii terapiei cu ESA se recomandă tratarea diferitelor deficite care pot influența eritropoieza: deficit de fier, acid folic, vitamina B12 [15].

Pentru rHuEPO doza de atac este de 2.000 – 4.000 UI de 3 ori/săptămână în administrarea i.v. sau de 1.000 – 2.000 UI de 3 ori/săptămână prin calea s.c.; după 14 zile se reevaluează pacientul și la nevoie se vor crește dozele sau reduce cu 12,5 – 25 UI/kgc/săptămână (după atingerea valorii țintă de Hb evaluarea se poate face lunar) [15]. În cazul darbepoetinei alfa se administrează o doză inițială de 0,45 μg/kgc/săptămână [15].

În urma terapiei cu ESA pot apare următoarele efecte adverse: instalarea HTA sau agravarea acesteia, tromboza abordului vascular (rar), sindromul pseudogripal (mai ales la debutul tratamentului), alergii etc [15].

Noi terapii în studiu pentru anemia din IRC au fost propuse: CERA (continuous erythropoietin receptor activator), peptide EPO-mimetice [64].

## ALTE TULBURĂRI HEMATOLOGICE

1. **disfuncția plachetară** – datorată anomaliilor plachetare (reducerea intracelulară de difosfat adenozină și serotonină, creșterea de adenozin monofosfat ciclic la nivel intracelular, stimularea sintezei de oxid nitric, creșterea concentrației calciului intracelular, anomalii de agregare, răspuns diminuat la agoniștii plachetari etc), efectului toxinelor uremice, anemiei, anomaliilor vasculare și de factor VIII al coagulării, administrării de anumite medicamente (AINS, antibiotice betalactaminice, agenți antiplachetari) etc [76].
2. **diateza hemoragică** – reprezintă o consecință a disfuncției plachetare și a fragilității capilare. Se caracterizează prin prelungirea timpului de sângerare și tablou clinic divers: echimoze, peteșii, epistaxis, purpură, menometroragii, hemoragii digestive, pericardită hemoragică, sângerări după puncționare venoasă [76]. Reprezintă o urgență medicală care

trebuie eficient corectată şi atent monitorizată; se impune corecţia anemiei, dializă adecvată (Kt/V peste 1,2 la HD şi peste 1,7 la DP), evitarea administrării de heparină, sistarea terapiei cu agenţi antiplachetari, administrarea de desmopresină (cu 1 oră preoperator în doză de 0,3 – 0,4 μg/kgc i.v. în 50 mL ser fiziologic timp de 20 – 30 minute sau s.c. 0,3 μg/kgc ori intranazal 2 – 3 μg/kgc), de crioprecipitaţi (cu 1 oră preoperator 10 UI), de estrogeni (estrogen conjugat i.v. 0,6 mg/kgc/zi sau *per os* 25 – 50 mg/kgc/zi; estradiol transdermal 50 – 100 μg de 2 ori/săptămână) [76].

3. **evenimente trombotice** – de regulă apar la pacienţii cu IRC stadiul terminal la nivelul abordului vascular; folosirea warfarinei se va face doar la bolnavii care asociază complicaţii trombotice importante [76].
4. **disfuncţie leucocitară** – cu număr de leucocite normal sau uşor crescut. IRC stadiul terminal creşte riscul de infecţii cu bacterii, viruşi sau fungi datorită imunităţii scăzute, malnutriţici, bolii primare (*e.g.*: diabet), comorbidităţiilor asociate (*e.g.*: afectare cardiovasculară) etc; din acest motiv se recomandă vaccinarea, deşi răspunsul la vaccinare poate fi redus. La uremici se recomandă pentru vaccinarea anti-HVB schema de 4 doze, iar la vaccinarea antipneumococică un rapel la 1 an [76].

### *3. Complicaţii gastrointestinale*

De cele mai multe ori, manifestările gastrointestinale reprezintă primele elemente clinice care anunţă existenţa unei disfuncţii renale [7].

Circa 80% din pacienţii dializaţi prezintă complicaţii gastrointestinale [77,78]. Cele mai importante comorbidităţi digestive asociate la pacienţii cu IRC sunt [79]: refluxul gastroesofagian (în special la DP şi cei cu BPRAD), gastropareze (ameliorate de dializă, cu excepţia gastroparezei diabetice), ulcerul peptic (se recomandă evitarea administrării de antiacide pe bază de aluminiu sau magneziu), pancreatita acută (mai frecventă la DP), gastrite şi duodenite, perforarea colonică spontană (datorată administrării de antiacide cu aluminiu, amiloidozei secundare dializei etc), necroza colonică (după administrare de chelatori ai potasiului), fecaloame (în urma administrării de chelatori de fosfaţi, analgezice, suplimente de fier etc), ischemia/infarctul mezenteric (favorizate de insuficienţa cardiacă congestivă, hipoxie, hTA intradialitică etc), hemoragiile digestive (se impune evitarea sau oprirea medicamentelor cu risc – AINS, warfarină, clopidogrel etc – şi corectarea coagulabilităţii uremice), enteropatia diabetică (posibilă prezenţa *Clostridium difficile*), colitele ulcerative, boala Fabry, peritonita bacteriană spontană etc.

În cazul pacienţilor dializaţi cu ulcer peptic şi test *Helicobacter pylori* pozitiv se preferă asocierea de omeprazol/lansoprazol cu claritromicină şi amoxicilină/metronidazol timp de 2 săptămâni [77]. Restul complicaţiilor gastrointestinale se vor trata conform schemelor terapeutice recomandate pentru fiecare patologie în parte.

### *4. Complicaţii ale metabolismului fosfocalcic*

Pentru definirea complicaţiilor metabolismului fosfocalcic în IRC se utilizează terminologia de osteodistrofie renală (ODR), care înglobează [15,80]:

a) **osteita fibroasă** – caracterizată de stimularea activităţii osteoclastelor, osteoblastelor şi a fibrozei peritrabeculare; factori precipitanţi: alterări ale metabolismului calcic (efectele hipocalcemiei şi ale mecanismelor compensatorii de reglare a concentraţiei calciului), fosforic (hiperfosfatemia şi mecanismele compensatorii), vitaminei D (nivelul scăzut de calcitriol induce HPTH II), ale funcţiei glandei paratiroide (apariţia hiperplaziei paratiroidiene încă din stadiile timpurii de BCR – înaintea IRC); răspunsul inadecvat al *turnover*-ului osos la acţiunea PTH (datorită scăderii nivelului de calcitriol, scăderii sensibilităţii receptorilor pentru PTH, hiperfosfatemiei);
b) **osteomalacia** – defineşte mineralizarea deficitară în procesul de formare a osului nou; cazurile severe se datorează acumulării de aluminiu prin tratamentul cu chelatori de fosfaţi pe bază de aluminiu. Poate asocia anemie hipocromă şi microcitară şi tulburări neurologice (demenţă). Riscul acestei complicaţii a scăzut mult în ultimii ani prin renunţarea la chelatorii de fosfaţi cu aluminiu sau administrarea în doze mici, asociați cu alte tipuri de chelatori;
c) **boala osoasă adinamică** – *turnover* osos redus şi PTH redus; factori de risc: diabetul, toxinele uremice, stimularea mediatorilor inflamatori, malnutriţia, administrarea de metaboliţi ai vitaminei D, vârsta înaintată etc. Principalul mecanism de apariţie este supresia exagerată a eliberării de PTH datorată administrării prelungite de analogi ai vitamina D şi de chelatori de fosfaţi cu calciu [81]. Se caracterizează prin creşterea riscului de fracturi, calcificări vasculare – determinând creşterea riscului de deces;
d) **osteopenie;**
e) **osteoporoză;**
f) **osteodistrofie mixtă;**
g) **patologii asociate** – amiloidoză.

Conform ultimelor recomandări, parametrii utili pentru aprecierea anomaliilor metabolismului mineral şi osos din BCR (AMO-BCR) sunt: nivelul de 25(OH)D şi cel de 1,25(OH)2D, iPTH seric, fosfatemia, calcemia [82,83]. Investigaţiile de screening pentru diagnosticul calcificărilor vasculare sunt radiografia lombară de profil (pentru calcificările aortice) şi determinarea vitezei undei pulsului (viteza crescută indică rigiditatea pereţilor arteriali); efectuarea osteodensitometriei DEXA evaluează prezenţa osteoporozei [82,83].

Valorile optime ale parametrilor biologici recomandate pentru evitarea apariţiei sau progresiei HPTH II sunt diferite în funcţie de gradul afectării RFG [82,83]:

1. PTH intact:
   a) 35 – 70 pg/mL pentru RFG de 30 – 59 mL/min/1,73 $m^2$;
   b) 70 – 110 pg/mL pentru RFG de 15 – 29 mL/min/1,73 $m^2$;
   c) 150 – 300 pg/mL pentru RFG sub 15 mL/min/1,73 $m^2$.
2. calciu:
   a) BCR stadiul 3 – 4: la valorile normale de laborator;
   b) BCR stadiul 5: 8,4 – 9,5 mg/dL.
3. fosfor:
   a) BCR stadiul 3 – 4: 2,7 – 4,6 mg/dL;
   b) BCR stadiul 5: 3,5 – 5,5 mg/dL.
4. produsul fosfocalcic – sub 55 $mg^2/dL^2$.
5. menţinerea bicarbonatului seric peste 22 mEq/L – corectarea acidozei metabolice.

Tratamentul HPTH II la pacienţii predializaţi cuprinde [82]:

1. restricţia aportului de fosfaţi – circa 900 mg/zi;
2. administrarea de chelatori de fosfaţi – controversată; chelatori non-calcici pentru bolnavii cu un calciu mai mare de 9,5 mg/dL şi chelatori calcici la calcemie sub 9,5 mg/dL, doza sub 1.500 mg/zi;
3. corectarea deficienţei de vitamina D – administrare de ergocalciferol (8.000 – 10.000 UI/săptămână), dar întreruperea acestuia la calcemie peste 10 mg/dL; administrarea de analogi de vitamina D (paricalcitol oral 1 – 2 μg/zi) doar la fosfatemie normală şi calcemie sub 9,5 mg/dL; cinacalcetum – nerecomandat;
4. corectarea acidozei metabolice prin administrare de bicarbonat de sodiu *per os* – menţinerea bicarbonatului seric peste 22 mEq/L, cu control trimestrial în IRC şi anual în BCR stadiile 1 şi 2.

În cazul unui răspuns nefavorabil la terapia medicamentoasă (scăderea PTH cu mai puţin de 30% după 6–8 săptămâni) se efectuează paratiroidectomia [47]. Indicaţie chirur-

gicală o au şi pacienţii cu hiperplazie importantă a glandei paratiroide, cu valori ale PTH de peste 1.000 pg/mL, cu hipercalcemie şi hiperfosfatemie severe, rebele la tratament, cu semne clinice evidente: prurit marcat, fracturi, rupturi de tendoane, cacifilaxie etc [15].

La pacienţii dializaţi efectuăm periodic determinările obligatorii pentru evaluarea ODR: calcemia, fosfatemia şi bicarbonatul seric (lunar), iPTH, fosfataza alcalină (la 3 luni) [83,84]. Direcţii de tratament al ODR la pacienţii dializaţi [83-85]:

1. restricţia de fosfaţi alimentari sub 900 mg/zi, eliminarea fosfaţilor în exces prin dialize mai frecvente sau dialize cu durata peste 5 ore.
2. administrarea de chelatori de fosfaţi – săruri de calciu (sub controlul calcemiei, la nevoie combinate sau înlocuite; acetatul de calciu asociază pericol redus de hipercalcemie), asociere de săruri de magneziu, săruri de aluminiu (cure de maximum 1 lună), sevelamer, carbonat de lantan hidrat.
3. menţinerea calciului în limitele 8,4 – 9,5 mg/dL – individualizarea concentraţiei de Ca în dializant (1,5 mmoli/L la normocalcemici şi 1,25 mmoli/L la hipercalcemici), administrarea de săruri de calciu până la doza de 1,5 g/zi.
4. corectarea deficitului de vitamina D prin administrarea de:
   a. analogi ai vitaminei D (calcitriol, alfacalcidiol) la pacienţi fără hipercalcemie;
   b. activatori selectivi ai receptorilor de vitamina D (paricalcitol) la pacienţii cu tendinţă la hipercalcemie şi hiperfosfatemie;
   c. calcimimetice (cinacalcet) în monoterapie la hipercalcemici sau în asociere cu analogii vitaminei D la normocalcemici; contraindicate la hipocalcemici.
5. corectarea acidozei metabolice – creşterea concentraţiei de bicarbonat în dializant sau administrarea de bicarbonat de sodiu *per os* interdialitic.
6. paratiroidectomia – la iPTH persistent peste 9 x N sau paratiroidă peste 1 cm sau peste 500 g şi asocierea uneia dintre complicaţiile: hipercalcemie şi hiperfosfatemie rezistente, complicaţii biomecanice, calcificări ectopice progresive, calcifilaxie; recurenţă 15 – 20% post-operator. Calcimimeticele sunt o alternativă la paratiroidectomie în 10 – 20% din cazuri.

### *5. Complicaţii neurologice*

#### ENCEFALOPATIA UREMICĂ

Reprezintă o manifestare neurologică severă în IRC, având o incidenţă de aproape 20% [86,87]. Apariţia sa este favorizată de [86]: **1.** efectul toxinelor uremice asupra balanţei excitatorilor şi inhibitorilor neuronali, în special acumularea de guanidină în lichidul

cerebrospinal; este posibilă la o scădere a NFA sub 10% [88,89]; **2.** acţiunea HPTH II; **3.** statusul inflamator cronic. La pacienţii vâstnici se poate instala chiar la valori puţin crescute ale uremiei: 100 – 200 mg/dL.

Pacientul cu encefalopatie uremică prezintă tulburări mentale (lipsa concentrării, modificări ale dispoziţiei, halucinaţii, insomnie, depresie, stupor până la comă) şi motorii (mioclonii, tremor, hemipareze, disartrie, crampe musculare, convulsii) [86].

Tratament: iniţierea dializei, corectarea progresivă a anemiei şi tulburărilor fosfocalcice; în psihoze se poate administra risperidol [86].

**NEUROPATIA PERIFERICĂ**

Apare în aproximativ 60% din cazuri [86,90-92] şi se poate manifesta prin parestezii, scăderea sensibilităţii la fluctuaţiile termice etc [86]. Precipitarea fenomenelor polineuropatice reprezintă indicaţie de dializă, iar menţinerea acestora şi după începerea terapiei de supleere renală impune creşterea dozelor de dializă (este semn de „subdializă") [86]. Tratament medicamentos: antidepresive triciclice (amitriptilină până la 150 mg/zi), anticonvulsivante (carbamazepină 200 – 1.200 mg/zi) [86,90,93].

**ALTE TULBURĂRI**

1. **neuropatia autonomă** – hTA ortostatică mai ales la diabetici şi pacienţii cu amiloidoză, surditate, gastropareză, diminuarea simţului olfactiv, diaree nocturnă etc [86].
2. **tulburări de somn** – somnolenţă diurnă, apneea de somn etc [86].
3. **sindromul „picioarelor neliniştite"** – în special la femei; apare prin scăderea acţiunii dopaminergice cu stimularea excitabilităţii spinale şi diminuarea inhibiţiei supraspinale; efectul este diminuat odată cu mersul sau mişcarea membrelor [86]. Corectarea deficitului de fier poate ameliora fenomenul [86].

**MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE ALE PACIENŢILOR DIALIZAŢI:**

a) sindromul de dezechilibru de dializă – cefalee, alterarea stării de conştienţă, convulsii; frecvent la iniţierea supleerii renale – profilactic se recomandă ca primele şedinţe de dializă să fie efectuate zilnic, cu durată redusă (2h) [15,86];
b) demenţa de dializă – intoxicaţie cronică aluminică [15,86];
c) cefalee de dializă [15,86];
d) hematom subdural [15,86];
e) encefalopatia acută Wernicke [15,86];

f) encefalopatia datorată deficitului de biotină [15,86];

g) sindrom de tunel carpian [15,86];

h) tulburări ale sistemului nervos autonom [15,86].

### 6. *Complicații dermatologice*

Pacienții cu IRC prezintă o gamă largă de manifestări dermatologice, printre cele mai semnificative fiind: pruritul uremic, calcifilaxia, dermatoza buloasă și fibroza nefrogenică dermatologică.

#### PRURITUL UREMIC

Are o prevalență de circa 42% în IRC, predominând la pacienții din predializă și la bolnavi cu dializă inadecvată, HPTH II sever [94-96].

Pentru explicarea patogeniei există 2 teorii [94]:

1. ipoteza imună – apariția pruritului este o consecință a statusului inflamator cronic, în special a creșterii activității limfocitelor T1, a concentrației de IL-6 și IL-2 [97,98];
2. ipoteza disfuncției sistemului opioidergic – creșterea activității receptorilor opioizi *miu* ($\mu$) și inhibarea receptorilor *kappa* ($\kappa$) [99].

În patogenie pot fi implicate și [94]: dializa ineficientă [100-102], HPTH II cu produs fosfocalcic crescut și depunere de săruri de calciu în tegumente [100,103-106], xerozisul [107,108], eliberarea de histamină din mastocite, creșterea concentrației sanguine de aluminiu și magneziu [109-111].

Tratamentul include optimizarea eficienței dializei, concomitent cu remedierea celorlalți factori posibil implicați (tratarea HPTH II, eventual paratiroidectomia), administrarea de topice locale (emoliente), de antihistaminice; alte terapii adjuvante: fototerapie cu ultraviolete B, aport de acizi grași esențiali cu lanț lung, unguent cu capsaicin 0,025%, administrare orală de cărbune activ, gabapentină *per os* 100 – 300 mg, după ședința de dializă, timp de 3 luni etc [94,112].

#### CALCIFILAXIA

Reprezintă o boală rară de maximă severitate, caracterizată prin calcificarea mediei arteriolelor, cu ischemie și necroză subcutană [113]. Are predilecție pentru pacienții dializați sau recent transplantați [113-118], de sex feminin, rasă Caucaziană, obezi și diabetici [112].

Leziunile încep cu calcificarea medialei arteriolare [113,119], urmată de fibrozarea intimei cu diminuarea perfuziei sanguine, formarea de trombi la nivelul venulelor și

infarctizarea ţesutului afectat [113,108]. La mecanismul fiziopatologic contribuie şi HPTH II, supradozarea preparatelor de vitamina D, hiperfosfatemia, statusul inflamator, deficienţa de inhibitori ai calcificării vasculare (fetuină A şi proteină matricei Gla – MGP) [112,113].

Plăcile purpurice reprezintă leziunile iniţiale, apărute cu predilecţie la nivelul regiunilor bogate în ţesut adipos (abdomen, coapsă, posterior); acestea evoluează cu formarea de noduli subcutani dureroşi [113,117] care se necrozează [113].

*Gold-standardul terapeutic* este reprezentat de profilaxie, prin [113]:

a) corectarea dereglărilor metabolismului fosfocalcic;
b) evitarea injecţiilor subcutane şi a traumatismelor locale;
c) paratiroidectomie la pacienţii cu HPTH II refractară la tratament;
d) creşterea duratei şedinţelor de dializă la bolnavii cu Kt/V uree inadecvat;
e) oprirea administrării de warfarină (activarea MGP depinde de carboxilarea vitaminei K);
f) reducerea dozelor de imunosupresoare la pacienţii transplantaţi.

Tratament medicamentos [113]:

1. tiosulfat de sodiu: 12,5 – 25 mg administrat în 30 – 60 minute în cursul ultimei ore de dializă [120];
2. administrare de bifosfonaţi – încă în fază experimentală;
3. oxigenoterapie hiperbarică – sesiuni de până în 90 de minute la o presiune de 2,5 atm;
4. administrare de prednison în stadii precoce (în absenţa leziunilor ulcerative) – controversat;
5. revascularizare – rezultate slabe.

**DERMATOZA BULOASĂ**

Reprezintă consecinţa acumulării de uroporfirine carboxilate fotoactiv la nivelul plasmei şi tegumentului, favorizată de: consumul de alcool, exces de estrogeni sau fier, infecţiile cu HVB sau HVC [112]. Singura metodă profilactică recunoscută este evitarea expunerii prelungite la soare a pacienţilor dializaţi [112].

**FIBROZA NEFROGENICĂ SISTEMICĂ**

Este un proces fibrozant la nivelul ţesutului dermic, subcutan, dar şi extracutanat – al musculaturii striate, cardiace şi la nivel pulmonar [112,121], asemănător scleromixedemului. Se consideră că administrarea de gadolinium pentru investigaţii imagistice (*e.g.*: angiografia în rezonanţă magnetică) [52], dar şi efectul stimulării activităţii TGF-β sunt responsabile de apariţia fibrozei nefrogenice [112]. Este mai frecventă la pacienţii cu tulburări de coagulare,

rejet recent de grefă sau cu edeme importante al extremităţilor [112]. Apar papule eritematoase care în timp confluează realizând aspectul de piele indurată, cu noduli şi plăci fibrotice la nivelul gleznelor, evoluând ascendent spre coapse, la nivelul braţelor; limitează mobilitatea articulară [112].

Nu există tratament specific; s-au raportat rezultate satisfăcătoare după administrarea topică sau sistemică de steroizi, antihistaminice, pentoxifilină, INF-$\alpha$, ciclofosfamidă, ciclosporină, fototerapie cu ultraviolete A [112].

### *7. Complicaţii pulmonare*

Toxinele uremice şi statusul inflamator contribuie la apariţia modificărilor structurale şi funcţionale ale aparatului respirator [15]:

a) **plămânul uremic** – apare prin fenomene de insuficienţă ventriculară stângă, fibroză pulmonară şi permanenta extravazare capilară datorită hiperosmolarităţii, edemului alveolar, injuriei pneumocitelor;
b) **pneumonita uremică** – se datorează prezenţei de membrane hialine bogate în fibrină şi hemoragiilor alveolare; adesea se poate confunda cu o bronhopneumonie bacteriană;
c) **pleurezia uremică** – lichidul pleural are o compoziţie celulară şi biochimică normală, steril, cu un pH de 7,3 şi apare la aproximativ 20% din pacienţi;
d) **infecţiile** – datorită statusului imun precar, supresiei producerii de anticorpi, limfocitopeniei periferice; apariţia acestei patologii la un pacient cu IRC poate induce acidoză mixtă metabolică şi respiratorie având un prognostic rezervat.

### *8. Complicaţii oftalmice*

Creşterea semnificativă a incidenţei cazurilor de retinopatie este documentată începând de la o RFG sub 30 mL/min/1,73 $m^2$, cu apariţia următoarelor tipuri de modificări patologice [122]:

1. **eritem conjunctival** – datorat hiperfosfatemiei, HPTH II, calcificărilor metastatice, subdializării etc.
2. **calcificări metastatice** – prin hipercalcemie şi hiperfosfatemie [123].
3. **amaurozâ** – reprezentând orbirea corticală tranzitorie, reversibilă la 24 – 48 de ore de la iniţierea dializei [124]; poate fi reacţie adversă a administrării de ciclosporină şi interferon la transplantaţii renali [125,126].

4. **pinguecula** – leziuni benigne peribulbare cu hiperpigmentare galbenă-portocalie, fără a afecta vederea.
5. **cataractă** – poate reprezenta unul din semnele timpurii în IRC asimptomatică [127]; se datorează hipocalcemiei [128].
6. **degenerescenţă macular㠓 datorată vârstei** – cu incidenţă crescută în IRC.

Anumite boli renale de bază care evoluează cu IRC asociază complicaţii oculare specifice, unele cu debut timpuriu [122]:

a) *nefronoptizia* – apare la copii prin transmitere genetică şi se asociază cu *sindromul Senior-Loken* (include retinita pigmentară);
b) *hiperoxaluria* – asociază afectarea retiniană prin acumulare de oxalaţi (*retinopatia cu pete*);
c) *sindromul Alport – retinopatie* şi *lenticonus anterior* detectabile la adolescenţi, iar în timp pot apare: *distrofii de cornee, microcornee, atrofie de iris, cataractă, rupturi spontane de cristalin* etc;
d) *cistinoza* – acumularea de cistină induce *fotofobie, lacrimaţie excesivă, blefarospasm,* asociind *depigmentare retiniană neregulată şi periferică* şi chiar *afectarea vederii* la copii;
e) *transplantul renal – cataractă subcapsulară posterioară, infecţii oculare oportuniste, creşterea presiunii intraoculare,* toate datorate medicaţiei imunosupresoare;
f) *HTA* – afectarea structurii patului vascular;
g) *DZ* – 75% din pacienţii diabetici prezintă *retinopatie diabetică* în momentul iniţierii terapiei de supleere renală;
h) *bolile autoimune* – arterita Takayasu (*afectarea tranzitorie a vederii*), sindromul Sjögren (*keratoconjunctivita Sicca*), LES (*keratoconjunctivita Sicca, vasculită retiniană, episclerită, sclerită*), boala Behçet (*uveită anterioară bilaterală episodică*), sindromul Churg-Strauss (*granulom palpebral şi conjuctival*), purpura Henoch-Schölein (*sclerită şi uveită anterioară*), sindromul hemoragic-uremic (*infarcte retiniene*), nefrite tubulointerstiţiale (*uveite*) etc.

### *9. Tulburări ale funcţiei sexuale*

Pacienţii cu IRC prezintă tulburări sexuale cu impact negativ asupra calităţii vieţii.

*Bărbaţii cu IRC* sunt afectaţi în proporţie de aproximativ 50%; dinamica sexuală se poate relua parţial odată cu iniţierea dializei şi după transplantul renal [129].

IRC asociază disfuncţie erectilă, scăderea libidoului şi alte tulburări [129]:

1. **spermatogeneza** – este afectată până la infertilitate [130,131];
2. **testosteronul** – valori serice scăzute prin afectarea steroidogenezei gonadale, care se asociază cu mortalitate crescută la pacienţii dializaţi [132];
3. **gonadotropinele** – atât hormul luteinizant, cât şi cel de stimulare foliculară prezintă valori crescute, posibil datorită scăderii concentraţiei serice a testosteronului şi a inhibinei (produsă de celulele Sertoli) [130,131,133];
4. **prolactina** – este crescută la pacienţii dializaţi [134], cu efecte incerte;
5. **dezvoltarea ginecomastici** – 30% la iniţierea dializei [135], cu ameliorare în cursul supleerii renale.

Managementul terapeutic include [129]: corectarea anemiei (creşterea hematocritului la 33 – 36% se asociază cu îmbunătăţirea funcţiei sexuale [136]) şi administrare de: inhibitori fosfodiesterazici (sildenafil 50 mg înainte de şedinţa de hemodializă scade şi incidenţa episoadelor de hTA intradilitică [137]), agonişti ai dopaminei (bromocriptina scade nivelul de prolactină), alprostadil (creşte potenţa în timpul actului sexual şi se administrează intrauretral), zinc (determină ameliorarea disfuncţiei sexuale) etc.

*Femeile cu IRC* prezintă libidou scăzut, menstre anuvulatorii, tulburări care pot ajunge până la amenoree şi infertilitate [138,139]. Ciclurile anuvulatorii se datorează [138-141]:

a) lipsei efectului progestaţional asupra endometrului;
b) unei faze luteale lipsite de creşterea temperaturii bazale;
c) lipsei vârfului preovulator al concentraţiei hormonului luteinizant.

Valorile prolactinei cresc datorită scăderii excreţiei acesteia [138,142].

Tratamentul include corectarea tulburărilor de ciclu prin administrare de progestin (acetat de medroxiprogesteron 5 – 10 mg timp de 10 zile), tratarea metroragiilor (eventual histerectomie totală), administrare de anticoncepţionale la pacientele cu menstre normale, de estrogeni pentru îmbunătăţirea funcţiei sexuale etc [138].

### *10. Complicaţii ORL*

Datorită intoxicaţiei uremice şi statusului inflamator cronic pot apare o serie de modificări din sfera ORL [15]:

1. tulburări olfactive – hiposmie la o lună de la începerea terapiei de supleere renală şi dispariţia sa progresivă după 3 luni de dializă;
2. osificarea trompei lui Eustache – inducând hipoacuzii de transmisie;
3. hipoacuzie neurosenzorială – ameliorată prin dializă.

### *11. Tulburări ale sistemului imun*

Pacienţii cu IRC prezintă o scădere a răspunsului imun celular şi umoral, situaţie care, în majoritatea cazurilor, se agravează odată cu iniţierea dializei [7,15].

Deprimarea imunologică poate fi explicată prin [7,15]:

1. alterarea activităţii PMN – tulburări ale metabolismului carbohidraţilor, ale sintezei de adenozină trifosfatică, exprimarea moleculelor de aderenţă la suprafaţa celulelor endoteliale, producerea de radicali liberi etc; toate acestea contribuie la creşterea susceptibilităţii pentru infecţii bacteriene sau virale;
2. deprimarea proliferării de limfocite T, cu un raport CD4/CD8 normal;
3. reducerea sintezei de IFN-γ şi IL-2;
4. activarea monocitelor cu stimularea producţiei de mediatori inflamatori în timpul hemodializei, la contactul sângelui cu membrana de dializă sau prin contaminarea soluţiei de dializă.

În timpul şedinţelor de dializă, prin activarea neutrofilelor, poate apare [15]:

a) disfuncţia plachetară şi eritrocitară;
b) artropatia amiloidotică datorată radicalilor liberi;
c) denaturarea ADN-ului.

Toate aceste modificări favorizează apariția infecțiilor cu sedii diverse; pacienții cu diureză păstrată dezvoltă ușor infecții de tract urinar cu germeni selecționați, majoritatea din mediul spitalicesc, tratamentul acestor infecții având unele particularități în IRC.

***Terapia infecțiilor urinare în IRC***

Condițiile pe care le oferă *organismul gazdă*, în special tractul urinar, în cazul pacienților cu disfuncție renală cronică, impun o atenție deosebită în prescrierea terapiei antiinfecțioase [15]:

- interstițiul renal nu poate asigura acidifierea urinară și nici concentrarea urinei, motiv pentru care antibioticele și antisepticele urinare care necesită un mediu acid sau/și o concentrație urinară ridicată sunt ineficiente la acești pacienți;
- diferențele de funcționare între cei doi rinichi induc excreția inegală a medicamentelor, predispunând la persistența unilaterală a germenilor și reinfecția întregului tract urinar după întreruperea antibioticului;
- leziunile parenchimului (fibroza, calcificări) sau/și ale căilor urinare intra- și extrarenale (calculi, obstrucții fibroase) favorizează persistența și recurența infecțiilor urinare – terapia antimicrobiană este recomandată numai în cure scurte, în episoadele simptomatice, fără a urmări eradicarea completă a infecției.

Alegerea agentului antimicrobian cu efect la nivelul tractului urinar al pacientului cu IRC trebuie să țină seama și de particularitățile farmacologice (**Tabel 4**) [62,143-145]:

- betalactaminele nu posedă toxicitate renală, dar necesită concentrare urinară și au spectru limitat; dezvoltă relativ ușor rezistență bacteriană și pot determina diselectrolitemii, dacă sunt administrate în doze mari; necesită ajustarea dozelor sau spațierea administrărilor;
- cefalosporinele sunt indicate şi eficiente, însă necesită ajustarea dozelor în funcţie de RFG; excepţie ceftriaxona care se administrează în doze uzuale;
- aminoglicozidele pot fi utilizate cu efecte bune, respectând adaptarea dozelor la valorile creatininemiei [146]; se evită asocierea cu furosemidul – afectarea ireversibilă a auzului;
- tetraciclina este contraindicată – determină creşterea uremiei prin efect direct (împiedică utilizarea hepatică a ureei) şi indirect (induce natriureză care accentuează deshidratarea, cu azotemie extrarenală); excepție face doxiciclina care poate fi administrată în doze nemodificate;
- cotrimoxazolul nu se administrează datorită pericolului de acumularea de trimetoprim; conform literaturii de specialitate, creşterea de creatinină produsă de trimetoprim este reversibilă şi administrarea este permisă în doze ajustate (1/2 din doza uzuală) pentru RFG 15 – 30 mL/min şi contraindicată pentru RFG < 15 mL/min [147];
- nitrofurantoinul este ineficient (nu poate fi concentrat urinar pentru a fi eficient) și periculos (risc de neuropatie periferică, diateză hemoragică) la pacientul cu IRC; aceleași contraindicații pentru cloramfenicol;
- chinolonele sunt deosebit de eficiente, respectând scăderea dozelor în IRC decompensat;
- metronidazolul este util în infecțiile cu germeni anaerobi (de asociat în infecțiile prostatice); dozele rămân neschimbate până în IRC stadiul uremic;
- medicaţia antituberculoasă necesită atenționări speciale în cazul IRC concomitente – conform literaturii de specialitate, rifampicina şi izoniazida se administrează în doze normale [148]. Pirazinamida şi streptomicina sunt de asemenea indicate, dar în doze reduse proporţional cu RFG [148] (excepţie etambutolul care este de evitat în caz de RFG < 10 mL/min [145]). În cazul pacienţilor HD se recomandă administrarea imediat după şedinţa de HD [149], iar la vârstnici, indiferent de statusul funcţiei renale, dozele medicaţiei antituberculoase vor fi reduse [148].

**Tabel 4.** *Agenţii antimicrobieni recomandaţi la pacienţii cu IRC şi dializaţi**

| Medicament | Doza uzuală | Doza recomandată în funcţie de RFG (mL/min) | | | Doza recomandată în funcţie de dializă | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *RFG > 50* | *RFG 10 – 50* | *RFG < 10* | *HD* | *DP* |
| | | | *Aminopeniciline* | | | |
| Amoxicilina | 250 mg – 500 mg *q*8h | *q*12h | *q*12 – 24h | *qd* | 250 mg – 500 mg *qd* | 250 mg *q8h* |
| | | | *Cefalosporine* | | | |
| Cefaclor | 250 – 500 mg *q*8h | 100% | 50 – 100% | 50% | 250 – 500 mg *q*8h | 250 mg *q*8 – 12h |
| Cefixim | 200 mg *qd* | 100% | 300 mg *qd* | 200 mg *qd* | 200 mg *qd* | 200 mg *qd* |
| Cefotaxim | 1 – 2 g *q*4 – 8h | 100% | 1 – 2g *q*6 – 12h | 1 – 2g *q*12h | 500 mg *q*8 – 12h | 250 mg/L |
| Ceftazidim | 1 – 2 g *q*8 – 12h | 100% | 1 g *q*12 – 24h | 500 mg q24 – 48h | 1 g *postdializă* | 250 mg/2L |
| | | | *Aminoglicozide* | | | |
| Amikacina | 15 mg/kgc/zi | 60 – 90% *q*12h | 30 – 70% *q*12 – 18h | 20 – 30% *q*24 – 48h | 5 mg/kgc *postdializă* | 15 – 20 mg/L *qd* |
| | | | *Tetracicline* | | | |
| Doxiciclina | iniţial 200 mg *qd*, apoi 100 mg *qd* | 100% | 100% | 100% | iniţial 200 mg *qd*, apoi 100 mg *qd* | iniţial 200 mg *qd*, apoi 100 mg *qd* |
| | | | *Chinolone* | | | |
| Ciprofloxacina | 500 mg *q*12h | 100% | 50 – 75% | 50% | 250 mg *q*12h postdializă | 250 mg *q*12h |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ofloxacina | 400 mg *qd/bid* | 100% | 50% | 25% | 100 mg *qd* | 100 mg *qd* |
| *Derivaţi imidazolici* | | | | | | |
| Metronidazol | 200 – 500 mg *q*8 – 12h | 100% *q*8 – 12h | 100% *q*8 – 12h | 100% *q*12h | 200 – 500 mg *q*8 – 12h | 200 – 500 mg *q*12h |
| *Antituberculoase* | | | | | | |
| Rifampicina | 600 mg *qd* sau 600 mg x 3/săptămână | 100% | 100% | 100% | 600 mg *qd* sau 600 mg x 3/săptămână *postdializă* | 600 mg *qd* sau 600 mg x 3/săptămână |
| Izoniazida | 300 mg *qd* sau 900 mg x 3/săptămână | 100% | 100% | 100% | 300 mg *qd* sau 900 mg x 3/săptămână *postdializă* | 300 mg *qd* sau 900 mg x 3/săptămână |
| Pirazinamida | 2 g *qd* | 100% | 25 – 35 mg/kgc x 3 /săptămână | 25 – 35 mg/kgc x 3 /săptămână | 25 – 35 mg/kgc x 3 /săptămână *postdializă* | *de evitat* |
| Streptomicina | 1 g *qd* | 100% | 12 – 15 mg/kgc x 2 sau 3/săptămână | 12 – 15 mg/kgc x 2 sau 3/săptămână | 12 – 15 mg/kgc x 2 sau 3/săptămână *postdializă* | 20 – 40 mg/L |

*Abrevieri: IRC = insuficienţă renală cronică; RFG = rată de filtrare glomerulară; q = la; h = oră; qd = pe zi; bid = de 2 ori/ zi.*

**Modificat după McIntyre CW, Owen PJ. Prescribing drugs kidney disease. În: Brenner BM (editor). Brenner and Rector's The Kidney. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 1930-1956.*

**Modificat după Bartlett JG. Preparations and recommended dosing regimens for antimicrobial agents. În: Bartlett JG (editor). Pocket book of infectious disease therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p. 1-17.*

**Modificat după Rădulescu D, David C, Ciocâlteu A, Mocanu B, Costache DM. Insuficienţa renală cronică. În: Ciocâlteu A (editor). Tratat de nefrologie. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 593-642.*

### *12. Complicaţii endocrine*

Scăderea RFG induce modificări ale funcţiei tiroidiene, cu glandă palpabilă şi scăderea conversiei periferice a tiroxinei totale (T4) în triiodotironină (T3); nu necesită tratament specific [15].

De asemenea, hormonul somatotrop (STH) este scăzut şi induce întârzieri de creştere la copiii cu IRC (se indică tratament cu doze mari de hormon de creştere pentru prevenirea acestei complicaţii) [15].

## *CAPITOLUL XI. PROFILAXIA ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ*

**M**anagementul IRC trebuie să includă tratarea factorilor de progresie, începând cu acutizările bolii renale de bază, a complicaţiilor asociate, evitarea expunerii la medicamente nefrotoxice şi un regim igieno-dietetic adecvat [20].

Proteinuria este un marker al afectării renale severe, un factor de progresie IRC şi poate deveni ameninţătoare de viaţă dacă determină hipoproteinemii severe. Este recomandată în IRC diminuarea eliminărilor urinare de proteine sub 1 g/zi, dar se acceptă şi o scădere cu 50 – 60% faţă de nivelul iniţial [150]. HTA potenţează proteinuria, iar nivelul valorilor admise ale TA este influenţat de nivelul proteinelor urinare [150]:

1. proteinuria peste 1.000 mg/zi impune menţinerea TA sub 130/80 mmHg;
2. proteinuria sub 500 mg/zi permite valori TA până la 140/90 mmHg.

Principalul factor de progresie influenţabil în IRC este HTA, a cărui prevalenţă creşte de la 65 la 95% odată cu scăderea RFG de la 85 la 15 mL/min/1,73 $m^2$ [150,151]. Tratamentul HTA în IRC asociază următoarele posibilităţii terapeutice, în funcţie de gradul IRC, comorbidităţi şi complicaţii [150]:

1. **administrarea de diuretice** – la RFG sub 30 mL/min/1,73 $m^2$ sunt de primă intenţie diureticele de ansă [152]. Persistenţa edemelor poate asocia tiazidice (preferabil hidroclorotiazida datorită duratei lungi de acţiune [153]), deoarece o cantitate importantă din fluidul eliminat la nivelul ansei lui Henle, sub efectul diureticelor de ansă, este reabsorbită la nivel distal unde acţionează tiazidicele. Doza de diuretic poate fi crescută progresiv până când:
   a) este atinsă valoarea TA dorită;
   b) bolnavul ajunge la greutatea uscată; excesul de diuretic induce apariţia crampelor, fatigabilităţii, hTA ortostatice, accentuarea retenţiei azotate prin scăderea perfuziei renale.
2. **administrarea de IEC sau BRA** – de primă intenţie la pacienţi cu proteinurie importantă; efecte secundare posibile: scăderea dramatică a RFG, hiperpotasemie; se asociază cu diuretice şi blocante de canale de calciu non-dihidropiridinice [154,155].
3. **blocantele de canale de calciu dihidropiridinice** (amlodipină) sunt eficiente, se pot administra la orice nivel al RFG, se asociază cu diuretic sau/şi IEC [156].
4. **instituirea hemodializei la pacienţi cu HTA rezistentă.**
5. **alte tratamente** – administrarea de antagonişti de aldosteron (spironolactonă, eplerenonă) nu şi-a dovedit eficienţa, având efecte antiproteinurice, dar şi importante efecte adverse (scăderea semnificativă a RFG şi inducerea unei hiperpostasemii severe).

## *CAPITOLUL XII. NUTRIŢIA ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ*

Regimul igieno-dietetic la pacienţii cu IRC poate influenţa progresia injuriei renale prin acţiune directă asupra RFG, retenţiei de toxine uremice, echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic, metabolismului protidic, lipidic, fosfocalcic etc [79]. Alimentaţia pacientului cu IRC trebuie să fie restrictivă în ceea ce priveşte aportul de proteine, fosfaţi, sare, potasiu, fără a favoriza malnutriţia.

Malnutriţia reprezintă o complicaţie redutabilă în IRC, cu o prevalenţă de circa 70% la bolnavii dializaţi [79,157,158]. Este determinată de următorii factori [79]:

1. aportul proteic şi caloric deficitar datorită anorexiei secundare: creşterii leptinei serice, alterării simţurilor olfactive şi gustului, gastroparezei, medicaţiei administrate, dializei ineficiente sau factorilor socio-economici;
2. pierderea de componenţi nutriţionali în timpul dializei (zilnic se pierd 8 – 12 g de aminoacizi prin HD şi respectiv 5 – 10 g prin DP);
3. unor condiţii patologice asociate: acidoza metabolică, acutizările bolii renale primare, bioincompatibilitatea membranei de dializă etc;
4. hipoalbuminemia prin pierderi renale şi absorbţie deficitară;
5. unele tulburări endocrine: rezistenţa la insulină, creşterea nivelului seric de PTH, deficitul vitaminei D etc.

*Restricţia proteică*. Recomandăm la pacienţii cu RFG mai mică de 60 mL/min/1,73 $m^2$ o restricţie proteică de 0,8 – 1 g/kgc/zi şi un aport caloric de 30 – 35 Kcal/kgc/zi pentru a evita malnutriţia (**Tabel 5**) [159].

**Tabel 5.** *Recomandări nutriţionale pentru pacienţii cu BCR**

| BCR | PROTEINE (g/kgc/zi) | CALORII (Kcal/kgc/zi) | FOSFOR (mg/zi) | SODIU (g/zi) |
|---|---|---|---|---|
| **Stadiul 1-3** | fără restricţii | fără restricţii | 600-800 | sub 2[1] |
| **Stadiul 4-5** | 0,6-0,75[2] | 35[3] | 600-800[4] | sub 2 |
| **HD** | peste 1,2 | 35[3] | 600-800[4] | sub 2 |
| **DP** | peste 1,3 | 35[3] | 600-800[4] | sub 2 |

*Abrevieri: BCR = boală cronică de rinichi; HD = hemodializă; DP = dializă peritoneală.*

*[1]în caz de HTA; [2]monitorizare atentă; [3]sub 30Kcal/kgc/zi la pacienţii peste 60 de ani; [4]la nevoie se asociază chelatori de fosfaţi.*

**Modificat după Ikizler TA. Nutrition and kidney disease. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). Primer on kidney diseases. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 495-501.*

Pentru evitarea pericolului denutriției din IRC, ghidurile actuale de tratament recomandă ***keto-dieta***. Aceasta se bazează pe un regim strict hipoproteic (20–25 g proteine/zi) la care se asociază supliment de keto-acizi (aminoacizi esențiali fără azot) *per os*, sub formă de comprimate: un comprimat pentru 5 kg greutate corporală [160,161].

*Restricția sodată* este recomandată în limitele păstrării valorilor TA în intervalul optim pentru pacientul respectiv [161]. La un pacient cu IRC şi valori presionale normale, regimul hiposodat poate agrava declinul funcției renale, scăderea natremiei şi a TA putând induce scăderea perfuziei renale cu scăderea diurezei, tulburări digestive şi neurologice [161].

*Restricția de potasiu* [161]: la pacienții oligurici – în stadii tardive ale IRC şi în afecțiuni acute suprapuse IRC (acutizări ale bolii de bază, episoade febrile, pierderi lichidiene digestive etc) – pericolul hiperpotasemiei impune restricția de potasiu şi monitorizarea nivelului seric al acestuia. Se va limita aportul de fructe şi legume crude. Pentru bolnavii cu IRC compensată prin poliurie şi în perioadele de reluare a diurezei după un episod acut (mai ales după eliminarea unei obstrucții de tract urinar), tendința este de hipokaliemie; evidențierea nivelelor scăzute ale potasiului seric recomandă administrarea de suplimente de potasiu: alimente bogate în potasiu (banane, struguri, roşii), preparate *per os* (clorură de potasiu comprimate) sau soluție KCl 7,45% parenteral.

*Restricția de fosfați* reduce progresia bolii osoase asociate IRC şi riscul acumulării de fosfați în pereții vasculari [161]. Pentru scăderea aportului de fosfor se recomandă dieta hipoproteică (în special keto-dieta) şi eliminarea tuturor aditivilor alimentari, a conservelor şi mezelurilor din nutriția pacienților cu IRC [161].

Regimul nutrițional în IRC trebuie alcătuit pentru fiecare pacient în parte, personalizat, ținând seama de principiile enunțate mai sus, de stadiul bolii renale cronice şi particularitățile fiecăruia, fără a neglija tratamentul acidozei şi corectarea anemiei [79].

## *CAPITOLUL XIII. INIŢIEREA TERAPIEI DE SUPLEERE RENALĂ CRONICĂ – PREGĂTIREA PENTRU DIALIZĂ*

Se recomandă dispensarizarea nefrologică pentru încetinirea ritmului progresiei IRC, prevenirea complicaţiilor specifice şi tratamentul precoce al acestora, înainte de scăderea RFG sub 60 mL/min/1,73 $m^2$ [16].

Iniţierea terapiei de supleere renală se realizează la valori ale RFG de 5–10 mL/min/1,73$m^2$ sau un nivel al ureei de 70–80 mg/dL [162]. Metodele de supleere renală de care dispunem în prezent sunt:

- hemodializa;
- hemofiltrarea;
- hemodiafiltrarea;
- dializa peritoneală.

Înainte de intrarea în programul de dializă pacientul trebuie atent evaluat din punct de vedere clinic şi paraclinic, trebuie informat despre posibilităţiile de tratament de supleere renală şi trebuie să participe la decizia terapeutică; este necesar să existe un acord clar al pacientului în ceea ce priveşte tratamentul propus. Această pregătire psihologică este indicată la valori bazale ale creatininemiei (valoarea costantă, în afara acutizărilor) de 4 mg/dL (mai mici în cazul pacienţilor cu masă musculară redusă şi la diabetici).

O serie de comorbidităţi reprezintă indicaţii ferme de iniţiere a dializei, indiferent de valorile retenţiei azotate [16]:

a) pericardita (urgenţă medicală);
b) encefalopatia uremică (urgenţă medicală);
c) diateza hemoragică prin intoxicaţie uremică (urgenţă medicală);
d) hipervolemia refractară la tratament conservator;
e) HTA rezistentă;
f) alterări necorectabile terapeutic ale echilibrului hidroelectrolitic, acidobazic, fosfocalcic;
g) greaţa şi vărsăturile rezistente la tratament conservator;
h) malnutriţia severă.

Alegerea formei de dializă va ţine seama de contraindicaţii (CI) absolute sau relative ale fiecăreia dintre metode [163]:

1. HD:
   a) CI absolute – teoretic, ele nu există; practic, imposibilitatea realizării abordului vascular (epuizarea tuturor variantelor de abord vascular) impune alegerea unei alte metode de supleere renală;
   b) CI relative – acces vascular dificil, insuficienţă cardiacă congestivă, infarctul miocardic acut, hemoragii cerebrale recente, coagulopatii.
2. DP:
   a) CI absolute – hernii abdominale necorectabile chirurgical, imposibilitatea realizării dializei fără asistenţă, imposibilitatea peritoneului de a asigura un *clearance* adecvat al produşilor azotaţi, prezenţa stomelor la nivelul peretelui abdominal;
   b) CI relative – BPRAD cu chiste de dimensiuni mari, şunt ventriculoperitoneal, masă musculară excesivă, obezitate morbidă, infecţii tegumentare, patologie intestinală, intoleranţă la soluţia de dializă, grefă recentă de aortă abdominală, lipsa diurezei etc.

   În cazul optării pentru HD, aceasta necesită o cale de abord vascular: crearea unei fistule native arteriovenoase, fistula sintetică arteriovenoasă (grefa venoasă) sau CVC [16].

Pentru crearea unei FAV funcţionale la parametrii optimi (maturarea se realizează în minim 6 săptămâni) este recomandată realizarea acesteia cu circa 6–12 luni înainte de iniţierea dializei, altfel spus înainte de atingerea unei RFG sub 25 mL/min/1,73 $m^2$ – la creatininemie de 4 mg/dL [16].

Înainte de constituirea FAV, pentru a creşte procentul de reuşită a procedurii, se recomandă evaluarea imagistică a patului vascular disponibil (examen ecografic Doppler vascular), cu stabilirea locului şi tipului de anastomoză [164]. Aceasta poate fi [164]:

1. radiocefalică – cunoscută sub denumirea de FAV *Brescia-Cimino*; cea mai frecventă (**Figura 5**);
2. ram posterior radial cu vena cefalică – FAV *snuff-box*;
3. ulnarocefalică;
4. brahiocefalică (**Figura 6**);
5. transpoziţia venei bazilice anastomozată la artera radială – FAV *Feinberg*;
6. transpoziţia venei bazilice anastomozată la artera brahială;
7. anastomoza venei brahiale la artera brahială;
8. transpoziţia venei safene la nivelul braţului;
9. superficializarea venei femurale.

**Figura 5.** FAV *Brescia-Cimino*

*(din arhiva Clinicii de Nefrologie şi Dializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti)*

**1. disecţia, izolarea şi expunerea vaselor sanguine**

**2. clamparea vaselor, arteriotomie longitudinală şi venotomie pentru iniţierea anastomozei**

**3. anastomoza arterei brahiale cu vena cefalică**

**4. FAV brahiocefalică nou creată**

**Figura 6.** Creare FAV brahiocefalică

*(din arhiva Clinicii de Nefrologie şi Dializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti)*

*Complicaţiile* cele mai frecvente ale FAV sunt [165]:

1. **tromboza** – diagnosticul se confirmă prin examenul obiectiv (palpator şi ausculatator) şi eco-Doppler cu evidenţierea trombusului; trombectomia intervenţională rapidă poate salva fistula;

2. **stenoza** – preponderent apare stenozarea venei adiacente FAV (**Figura 7**) datorită intervenţiei de constituire de abord sau folosirii CVC în antecedente; tratamentul de elecţie este angioplastia percutană;
3. **anevrisme şi pseudoanevrisme** – cu localizare venoasă, induc apariţia stenozei secundare; mai frecvente la dializaţii de cursă lungă;
4. **sindromul de furt vascular** – mai ales la nivelul plicilor, cu diferite grade de severitate [166]: **a.** *gradul I* – mână rece, paloare şi absenţa durerii; **b.** *gradul II* – durere la mişcarea mânii sau în timpul HD; **c.** *gradul III* – durere permanentă; **d.** *gradul IV* – ulceraţii, necroză, gangrenă. Pentru gradul *I – II* se indică tratament conservator, *III şi IV* impun intervenţia chirurgicală;
5. **decompensare cardiacă** – la pacienţii cu insuficienţă cardiacă preexistentă;
6. **edeme** la nivelul membrului purtător al abordului venos;
7. **infecţii** – de reţinut este faptul că riscul cel mai mare de infecţii îl prezintă CVC, urmat de grefele venoase.

**Figura 7.** Stenoză de FAV brahiobazilică dilatată cu sondă *Fogarty*

*(din arhiva Clinicii de Nefrologie şi Dializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan", Bucureşti)*

În cazul alegerii DP se procedează la montarea cateterului abdominal (*Tenckhoff*, *Toronto Western* sau *Swan Neck Missouri*) cu 10 – 14 zile înainte de iniţierea dializei [167].

## *CAPITOLUL XIV. METODE DE SUPLEERE RENALĂ*

### *HEMODIALIZA*

Este procedeul de epurare a toxinelor uremice prin punerea în contact indirect a sângelui, prin intermediul unei membrane semipermeabile, cu o soluție de electroliți cu concentrație asemănătoare lui.

**Principiile pe care se bazează hemodializa** sunt [168]:

1. *clearance*-ul solvenţilor prin:
   a) *difuziune* – substanţele dizolvate difuzează către sectorul care nu le conține; depinde de cantitatea de sânge (încărcată cu cataboliți azotaţi, molecule medii, electroliți) care vine în contact cu soluţia de dializă (soluție hidroelectrolitică) prin intermediul membranei de dializă şi de gradientul de concentrație creat între cele 2 fluide;
   b) *convecţie* – reprezintă eliminarea solviţilor odată cu excesul de apă.
2. ultrafiltrararea – eliminarea apei în exces – depinde de presiunea transmembranară dintre cele 2 compartimente cu trecerea apei de la presiune mare (sânge) spre presiune mică (soluţia de dializă).

**Factori care influențează dializa** [168,169]**:**

*A. Rata fluxului* – factor important de care depind difuziunea şi convecția.

*B. Tipul membranei de dializă* – cuprofan, celuloză substituită, membrane sintetice celulozice şi membrane sintetice necelulozice (cu cea mai bună biocompatibilitate) cum ar fi: poli-acri-lonitril, polisulfonă, policarbonat, poliamidă, polimetilmetacrilat. Calitatea unei membrane de dializă se evaluează prin capacitatea sa de a permite traversarea de către moleculele cu greutate medie (acumularea acestora determină polinevrită, pericardită, encefalopatie).

*C. Dializorul* – poate fi convenţional (un *clearance* al ureei sub 150 mL/min), cu eficienţă mărită (*clearance*-ul ureei peste 200 mL/min) şi cu flux crescut (*clearance* variabil) [159]. La nivelul dializorului se poate acumula un volum sanguin de circa 160 – 270 mL [170].

*D. Soluţia de dializă* – conţine:

a) apă – care poate fi contaminată cu aluminiu (determină encefalopatia de dializă), cupru, cloramine şi nitriți (pot da hemolize acute), calciu şi magneziu (dau sindromul apei dure), bacterii şi endotoxine (produc frison, febră, stări septicemice), floruri (induc osteomalacie). Pregătirea apei pentru dializă necesită: dedurizare, deionizare, osmoză inversă sau distilare;

b) compuşi biochimici – similari celor organici (soluţia de dializă asemenea unei ionograme): Na 135 – 155 mEq/L, K 0 – 4 mEq/L, Ca 1,25 – 1,75 mmoli/L, Mg 0 – 0,75 mmoli/L, Cl 87 – 120 mEq/L, bicarbonat 25 – 40 mEq/L, glucoză 0 – 0,20 g/dL.

*E. Anticoagularea circuitului sanguin* – cu heparină în bolus de 1.000 – 5.000 UI (20 – 50 UI/kg la pacienţi fără risc de sângerare, 10 – 20 UI/kg la risc de sângerare) la începutul dializei şi administrare continuă de 500 – 2.000 UI/h (doar 10 – 20 UI/kg/h la risc de sângerare) în timpul şedinţei; se va menţine un timp de coagulare de 20 – 30 minute [162]. În caz de CI se poate realiza HD cu reducerea cantităţii sau fără heparină, spălând periodic circuitul sanguin cu ser fiziologic (la 30 minute sau la nevoie) [162]. Heparina este rapid neutralizată de către sulfatul de protamină (1 mg pentru 1.000 UI) [162].

Heparinele cu greutate moleculară mică au fost introduse relativ recent în practică şi prezintă avantajul unui risc redus de sângerare. Doza pentru enoxaparină – bolus unic de 0,7 – 1 mg/kg. Dozele pentru tinzaparină: 2.500 (pentru 3 ore) – 3.500 UI (pentru 4 ore) [171]. Alte metode de anticoagulare: citrat, prostaciclină, hirudina recombinantă.

**Tehnica de efectuare a dializei şi prescripţia de dializă**

La începutul sesiunii de dializă se fixează liniile venoase şi arteriale la aparat, se poziţionează dializorul cu orificiul arterial în jos, iar circuitul de dializă se va destinde cu 1 L ser fiziologic urmat de 250 – 500 mL ser heparinat; după conectarea pacientului la linia arterială, prin puncţionarea fistulei cu ajutorul fistulinei, se va stabili un debit sanguin de 200 – 300 mL/min (iniţial de 50 mL/min şi poate rămâne la 180 mL/min dacă starea pacientului sau a abordului venos nu permit mai mult); progresiv, serul este înlocuit de sângele pacientului, iar când ajunge la linia venoasă se opreşte pompa, se conectează linia venoasă (pe o altă fistulină care puncţionează fistula), se întoarce dializorul cu orificul arterial în sus şi începe dializa (**Figura 8**) [169]. La sfârşitul şedinţei de dializă se face restituirea (reîntoarcerea sângelui din circuit înapoi în sistemul venos) cu ajutorul a 250 – 300 mL ser fiziologic.

Primele şedinţe de dializă se efectuează în regim de 2 – 3 ore zilnic, pentru evitarea edemului cerebral datorat scăderii mai rapide a ureei din sânge, cu scăderea osmolarităţii extracelulare – *sindromul postdialitic*. După câteva şedinţe scurte de dializă se poate creşte durata acestora la 4 ore, cu spaţierea lor la 3 şedinţe/săptămână; este doza standard considerată suficientă şi eficientă dacă asigură un Kt/V mai mare de 1,2 – 1,25 [162,169]. Pacienţii cu masă musculară mare sau BMI crescut, cu stări hipercatabolice sau anurici cu insuficienţă cardiacă şi necesar de ultrafiltrare crescut au indicaţie de creştere a duratei dializelor sau a frecvenţei acestora. Dializa în 2 şedinţe/săptămână poate fi suficientă la bolnavii cu funcţie renală reziduală care oferă un *clearance* mediu de uree şi creatinină peste 5 mL/min/1,73 $m^2$ [172].

Protocoale săptămânale particulare de dializă au început să fie utilizate: dialize scurte zilnice (2 – 3 ore/zi), dialize nocturne (5 – 7 nopți/săptămână); acestea par a oferi avantajul unei mai bune epurări a moleculelor medii, fără a scădea confortul pacientului [173].

Durata săptămânală a terapiei de supleere renală este personalizată și va fi reevaluată periodic – la un interval de 3 luni sau în orice moment intervin schimbări ale factorilor de influență.

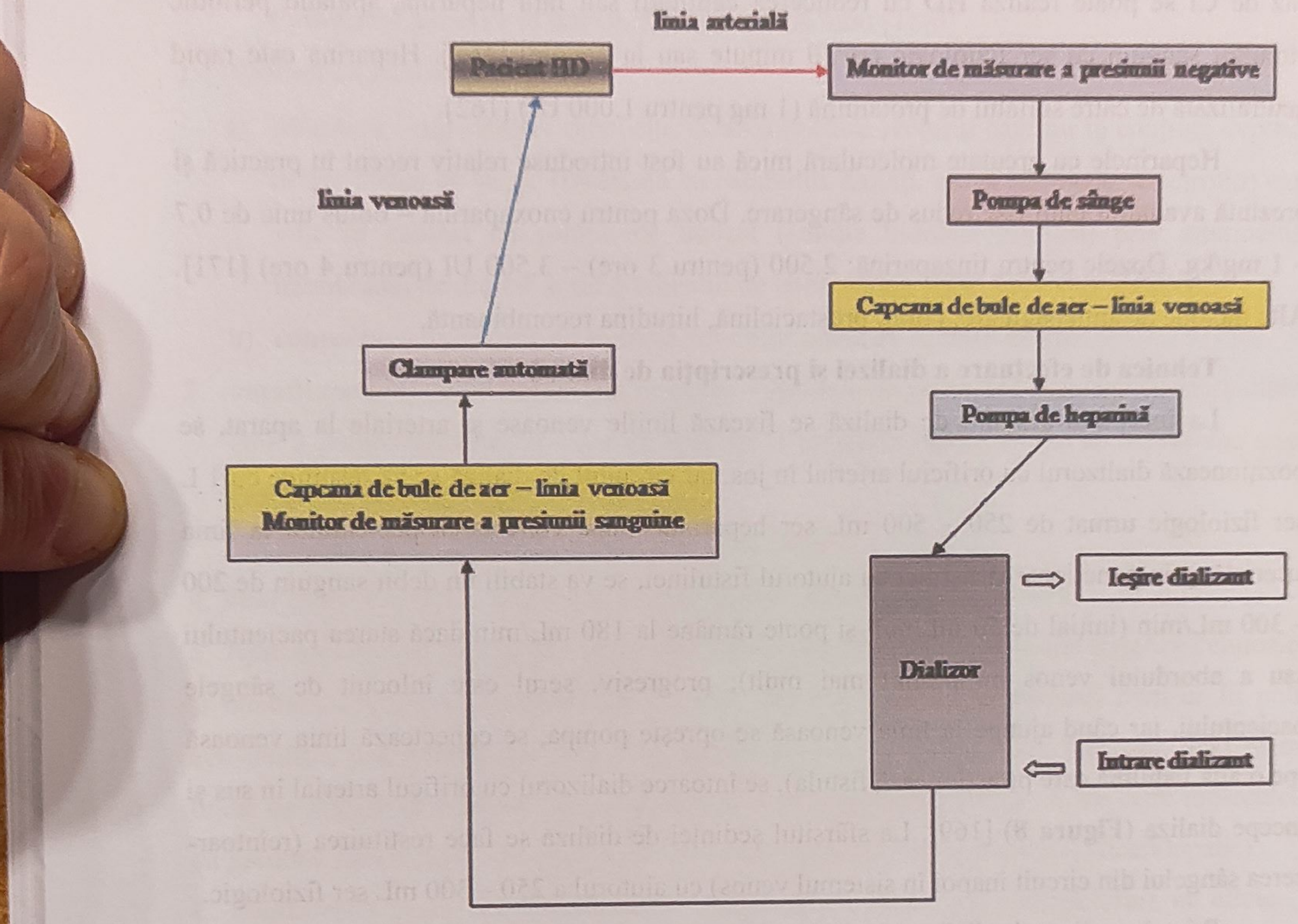



**Figura 8.** Prezentarea schematică a circuitului de hemodializă*

**Modificat după Ciortea D, Capşa D, Movilă F, Nistor D. Hemodializa. În: Ciocâlteu A (editor). Tratat de nefrologie. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 643-659.*

**Adecvanța dializei – controlul eficienței terapiei de supleere renală**

Cel mai important obiectiv al dializei este obținerea și menținerea unei bune calități a vieții pentru pacientul cu IRC. Aceasta presupune remiterea simptomatologiei secundare uremiei, ameliorarea evoluției complicațiilor specifice, diminuarea riscului comorbidităților, reinserție socială și prelungirea duratei de viață a pacientului.

Pentru aprecierea calității dializei efectuate, parametrii clasici determinați au fost nivelele de uree și de creatinină (toxine uremice cu greutate moleculară mică). Astăzi se știe că acești parametri pot înregistra scăderi independente din calitatea dializei, denaturând valoarea testului: scăderea masei musculare determină scăderea creatininemiei; malnutriția și insuficiența hepatică scad producția și nivelul seric de uree [174]. Totuși, datorită facilității execuției sale, folosim încă determinarea ureci pre- și postdialitice pentru aprecierea grosieră a calității dializei și pentru stabilirea dozei minime de dializă [174]. Cei doi parametri minim necesari în aprecierea unei dialize adecvate sunt [174,175]:

- URR (urea reduction ratio) = $U_{post}/U_{pre}$ x 100% – *peste 65%*
- eKt/V uree = Kt/V uree echilibrat (uremia prelevată din circuitul sanguin lăsat pornit, la 5 minute postdialitic, după oprirea circuitului dializatului) – *peste 1,2*

*unde K = clearance pentru uree al dializorului, t= durata dializei, V= volum apă corporală.*

În preocuparea pentru o calitate cât mai bună a vieții pacientului cu IRC, chiar în stadii terminale, trebuie ținută seama de toate complicațiile și comorbiditățile cunoscute a influența starea de sănătate a acestuia: anemia renală, osteodistrofia renală, HTA secundară și cardiopatia, malnutriția, prezența virușilor hepatici, precum și influența asupra stării de confort psihic a pacientului.

Pentru o evaluare completă și corectă, Ministerul Sănătății a reglementat parametrii care trebuie urmăriți la pacienții care beneficiază de supleere renală cronică și a alcătuit o listă de norme de calitate ale tratamentului prin dializă (**Tabel 6**) [176].

**Tabel 6.** *Norme de calitate ale tratamentului prin dializă**

| *Indice* | *Valoare recomandată* | *Procent minim de pacienți cu valoare adecvată admis în Centrele de dializă* |
|---|---|---|
| **Hemoglobină** | 10,5 g/dL | 75% |
| **Feritina serică** | 200 – 500 ng/mL | 50% |
| **Saturația transferinei** | 20 – 50% | 50% |
| **eKt/V*** | 1,3 | 80% |
| **Fosfați serici** | 5,5 mg/dL | 50% |
| **Produs fosfo-calcic** | 55 $mg^2$/dL | 50% |
| **PTH** | 150 – 300 ng/L | 20% |
| **Albumina serică** | 4 g/dL | 75% |
| **SGA*** | clasa A* | 70% |
| **TA** | 140/90 mmHg | 66% |
| **pozitivare Ac-anti HVB** | - | Sub 2% |
| **pozitivare Ac-anti HVC** | - | Sub 4% |
| **Zile spitalizare/an** | 14 | Sub 14% |
| **Indice brut mortalitate** | - | Sub 20% |

*Abrevieri: eKt/V = Kt/V echilibrat; SGA = Subjective Global Assessment of Nutritional Status; clasa A = status nutrițional normal.*

**Modificat după Regulament de organizare și funcționare a unităților de dializă; http://www.ms.ro/documente/47_146_Reg%2007a_01.pdf.*

În cursul şedinţei de HD este favorizată apariţia următoarelor complicaţii [172]:

a) hTA arterială;
b) HTA reactivă tranzitorie;
c) tulburări de ritm şi conducere;
d) tulburări gastrointestinale;
e) reacţii alergice;
f) cefalee;
g) precordialgii;
h) embolism aeric;
i) sindromul de dezechilbru de dializă;
j) hipoxemie;
k) prurit;
l) afectarea vederii şi auzului;
m) tulburări neurologice.

***HEMOFILTRAREA ŞI HEMODIAFILTRAREA***

HEMOFILTRAREA [177,178] – este o tehnică de epurare extrarenală utilizată în unitățile de terapie intensivă pentru tratarea IRA. Aceasta nu folosește lichid de dializă. Prin aplicarea unei presiuni hidrostatice în circuitul sanguin se produce fenomenul de convecție la nivelul membranei dializorului, cu trecerea apei și a solviților către compartimentul filtrat. Volumul de lichid pierdut și electroliții sunt înlocuiți prin administrarea unui fluid izoton steril.

HEMODIAFILTRAREA combină hemofiltrarea cu hemodializa, utilizând un dializor cu flux înalt şi lichid de dializă care circulă în contracurent cu sângele; presiunea hidrostatică aplicată induce ultrafiltrări mari şi infuzarea fluidului izoton de substituţie pe linia venoasă a circuitului [178,179].

În prezent, 15% dintre pacienții care beneficiază de tratament de substituție renală pe plan mondial se află în program de hemodiafiltrare intermitentă (HDFI). Există studii care susțin o mai bună epurare e moleculelor cu greutate medie, reducerea inflamației cronice, ameliorarea anemiei și a HTA la acești pacienți, comparativ cu bolnavii tratați prin hemodializă [179].

FDA (*Food and Drug Administration* din SUA) a aprobat pentru prima dată utilizarea HDFI la pacienții cu IRC terminală în aprilie *2012* [180].

## *DIALIZA PERITONEALĂ*

Este o dializă de echilibru, mai *fiziologică* decât hemodializa, care realizează o epurare lentă şi continuă a toxinelor uremice şi o ultrafiltrare blândă, ambele dependente de calitatea membranei naturale de dializă: peritoneul [181]. Capilarele din dializor sunt reprezentate de capilarele peritoneale, lichidul de dializă este introdus şi stagnează pentru un interval de timp prestabilit în cavitatea peritoneală (ascită artificială), schimburile se efectuează în baza principiilor de difuziune, convecţie, pinocitoză şi ultrafiltrare [181].

Există mai multe posibilităţi de efectuare a dializei peritoneale [181,182]:

1. DP continuă ambulatorie (CAPD) – standard de 4 schimburi zilnice cu pauză nocturnă;
2. DP automată (APD) – schimburile au loc pe durata nopţii, după următoarele tehnici:
   a) DP ciclică continuă (CCPD) – schimburile au loc doar noaptea;
   b) DP intermitentă nocturnă (NIPD) sau DP intermitentă (IPD) – cu intervale de tratament: o perioadă soluţia de dializă este lăsată în cavitatea abdominală („abdomen umed"), iar apoi este complet îndepărtată („abdomen uscat");
   c) DP Tidal (TPD) – mereu în cavitatea abdominală rămâne o cantitate de soluţie de dializă, ceea ce sporeşte confortul pacientului dializat [183].

Modalitatea prescrierii unei anumit tip de DP depinde de: funcţia renală reziduală, tipul membranei de transport, stilul de viaţă, suprafaţa corporală [184].

Se consideră DP eficientă când avem un Kt/V mai mare de 1,7 [182].

**Principiile dializei peritoneale** [181,184]:

1. **membrana de dializă** – reprezentată de membrana peritoneală (aceasta determină denumirea de metodă de epurare fiziologică) caracterizată de un strat de ţesut mesotelial care prezintă vili ce cresc considerabil suprafaţa utilă a peritoneului la 1,7 – 2 $m^2$;
2. **transportul solvenţilor** – se realizează prin difuziune şi convecţie, astfel încât compuşi precum lactatul, bicarbonatul, calciul trec din cavitatea peritoneală în capilare, iar ureea, creatinina, potasiul ajung în cavitatea peritoneală; proteinele şi alte molecule mari traversează membrana prin pinocitoză.
3. **transportul apei** – ultrafiltrarea are loc datorită hiperosmolarităţii soluţiei de dializă; aceasta conţine o concentraţie mare de glucoză, variabilă în funcţie de necesarul de ultrafiltrare – 1,5 g/L, 2,5 g/L sau 4,5 g/L – sau, mai nou utilizată, icodextrina – agent coloid-osmotic derivat de maltodextrină, cu mare capacitate de ultrafiltrare. Dezavantajul soluţiilor pe bază de glucoză: scăderea ultrafiltrării în intervalul de repaus (scade osmolaritatea soluţiei secundar absorbţiei glucozei).

*Complicaţii* [181,184,185]:

1. *peritonitele* – cea mai frecventă complicaţie (circa 35% din cazuri), în medie 1 episod la 2 ani; se poate datora prezenţei de germeni Gram-pozitivi (*Staphylococcus aureus*, *epidermidis*, *Streptococcus* – punct de plecare cutanat), Gram-negativi (*Pseudomonas*, *Enterobacter* – infecţii transluminale provenite din intestin) sau/şi fungi, necesitând prelevarea de lichid peritoneal şi analiza bacteriologică a acestuia, urmată de antibiogramă. La primele manifestări clinice se recomandă iniţierea terapiei antimicrobiene conform schemelor standard (imediat după prelevarea unei probe de lichid, până la pozitivarea culturilor). Antibioticele se administrează intraperitoneal, cu ocazia schimburilor de lichid, 1 dată/zi (aminoglicozid) sau în fiecare schimb (cefalosporinele), cu o doză de iniţiere dublă faţă de cea de întreţinere; vancomicina se administrează 1 doză/5 – 7 zile. Durata tratamentului depinde de germenul incriminat: 14 zile în caz de *S. epidermidis*, 3 – 4 săptămâni în infecţii severe – unde poate fi necesară asocierea antibioterapiei sistemice (**Tabel 7**) [181,186]. Recăderea (episod infecţios cu acelaşi germene) la interval sub 4 săptămâni, rezistenţa (lipsa de eficienţă a terapiei după 5 zile, prin formarea unui biofilm la nivelul cateterului [187-189]) sau contaminarea fungică impun extragerea cateterului peritoneal, cu un interval DP-liber de 3 – 4 săptămâni (HD pe cateter venos central), apoi reevaluare: reinserţia unui nou cateter peritoneal sau continuarea HD cronice. Se continuă antibioterapia sistemică 14 zile după extragerea cateterului. Instilarea unei doze de urokinază pe cateter poate ajuta la dizolvarea biofilmului;
2. repetarea episoadelor de peritonită şi utilizarea soluţiilor cu concentraţie mare de glucoză grăbesc *sclerozarea peritoneului* – alterare morfologică a structurilor peritoneale care se instalează la toţi pacienţii DP, în medie după 5 ani de tratament. Această complicaţie reprezintă principala cauză de transfer al unui bolnav în programul de HD;
3. *infecţiile de tunel subcutanat* – sunt diagnosticate când există secreţie purulentă la nivelul locului de implantare. *S. auriu* şi *Pseudomonas* sunt microorganismele frecvent incriminate [190]. Terapia empirică, după ce a fost prelevată cultură, este orală şi poate utiliza: cefalexin 500 mg x 2/zi, ciprofloxacin 250 mg x 2/zi [190]. Profilaxie: administrare intranazală de mupirocin la purtătorii nazali de stafilococ, de 2 ori/zi timp de 5 zile/lună sau 600 mg/zi rifampicină timp de 5 zile la 3 luni [190];
4. *hernia abdominală* – prin creşterea excesivă a presiunii intraabdominale;

5. *pierderi de fluid peritoneal* – consecutiv unor anomalii structurale ale peretelui abdominal (hernii, comunicare diafragmatică), unor traume, inserţiei cateterului (scurgerea de lichid prin locul de implantare – necesită temporizarea schimburilor şi antibioprofilaxie);
6. *obstrucţia efluxului sau influxului la nivelul cavităţii peritoneale* – mai frecventă la 14 zile de la montarea cateterului sau în urma episoadelor recurente de peritonită (cheaguri de fibrină pe cateter – infuzie de heparină sau dezobstrucţie endoscopică); prin migrarea cateterului sau/şi fixarea epiplonului la cateter (eşecul clismelor repetate şi al laxativelor impune omentectomie).

**Tabel 7.** *Schema antibioterapiei în peritonitele DP**

| Germeni | Medicaţie[±] | Durată tratament |
|---|---|---|
| **Gram +** | Cefalosporină gen Ia sau vancomicina IP | 14 – 21 zile |
| **Gram-** | Cefalosporina gen. IIIa + aminoglicozid IP; Levofloxacin p.o. | 14 – 28 zile |
| **Floră mixtă** | Cefalosporina IIIa + aminoglicozid IP + metronodazol i.v. | 14 – 21 zile |
| **Fungi** | Amfotericina IP sau fluconazol IP, apoi i.v. | 10 zile după extragere cateter |

[±]*Cefalosporine gen. Ia: cefazolin, cefalotin 250 mg/2L x 4 IP; Cefalosporine gen. IIIa: ceftazidim, cefepim 250 mg/2L x 4 IP; Gentamicină: 40 mg x 1/zi IP, schimbul nocturn. Vancomicină: 15-30 mg/kg x 1/5-7 zile; Aztreonam: 500 mg/2L x 4/zi; Flucovim:200 mg x 1/zi (IP = intraperitoneal).*

**Modificat după David C, Scorojitu A, Voiculescu M. Dializa peritoneală. În: Ciocâlteu A (editor). Tratat de nefrologie. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 661-670.*

**Modificat după Piraino B, Bailie GR, Bernardini J et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int. 2005;25(2):107-131.*

## *CAPITOLUL XV. PROGNOSTIC*

IRC diagnosticată timpuriu şi corectarea rapidă şi eficientă a factorilor de risc (precipitanţi – etiologici, de progresie), dar şi a posibilelor complicaţii – acestea pot fi condiţiile care să determine o evoluţie lentă până la stagnare.

IRC în stadiul terminal are un risc de mortalitate crescut; pacienţii dializaţi au o rată de supravieţuire de 81% la 1 an de la iniţierea terapiei de supleere renală, de 65% la 2 ani şi de 34% la 5 ani [21,22,191].

Îmbunătăţirea prognosticului şi a calităţii vieţii bolnavilor cu IRC stadiul terminal este semnificativă prin efectuarea unui transplant renal bine pregătit, cu compatibilitate bună şi dispensarizare corectă posttransplant. Transplantul renal este indicat la o scădere a RFG sub 30 mL/min/1,73 $m^2$, iar pentru diabetici de 30 – 40 mL/min/1,73 $m^2$ [16].

## *LISTA DE ABREVIERI*

*~ în ordine alfabetică ~*

| | |
|---|---|
| **ADN** | acidul dezoxiribonucleic |
| **Ag-II** | angiotensina II |
| **AINS** | antiinflamatorii nesteroidiene |
| **AMO-BCR** | anomaliile metabolismului mineral şi osos din boala cronică de rinichi |
| **APD** | dializa peritoneală automată (*automatic peritoneal dialysis*) |
| **ASE** | agentul stimulator al eritropoiezei |
| **BCI** | boala coronariană ischemică |
| **BCR** | boala cronică de rinichi |
| **bid** | de 2 ori/zi (*bis in die*) |
| **BMI** | indicele de masă corporală (*body mass index*) |
| **BPRAD** | boala polichistică renală autozomal dominantă |
| **BRA** | blocanţi ai receptorilor de angiotensină |
| **Ca** | calciu |
| **CAPD** | dializa peritoneală continuuă ambulatorie (*continous ambulatory peritoneal dialysis*) |
| **CCPD** | dializa peritoneală ciclică continuuă (*continous cycling peritoneal dialysis*) |
| **CD** | diferenţierea moleculelor de la suprafaţa celulară (*cluster of differentiation*) |
| **CERA** | activatorul continuu al receptorilor pentru eritropoietină (*continuous erythropoietin receptor activator*) |
| **CI** | contraindicaţii |
| **Cl** | clor |
| **clasa A** | status nutriţional normal |
| **CrCL** | clearance-ul creatininei |
| **Cr** | creatinina |
| **CT** | tomografia computerizată (*computed tomography*) |
| **CVC** | cateterul venos central |
| **DP** | dializa peritoneală |
| **DZ** | diabetul zaharat |
| **e.g.** | exemplu (*exempli gratia*) |
| **eKt/V** | Kt/V echilibrat |
| **EPA** | edemul pulmonar acut |
| **EPO** | eritropoietina |
| **FAV** | fistula arteriovenoasă |
| **GP** | glomerulopatie |

| | |
|---|---|
| **h** | oră |
| **Hb** | hemoglobina |
| **HD** | hemodializa |
| **HDFI** | hemodiafiltrarea intermitentă |
| **HDL** | lipoproteina cu densitate înaltă (*high-density lipoprotein*) |
| **HPTH II** | hiperparatiroidism secundar |
| **hTA** | hipotensiunea arterială |
| **HTA** | hipertensiunea arterială |
| **HVB** | hepatita cu virus B |
| **HVC** | hepatita cu virus C |
| **HVS** | hipertrofia ventriculară stângă |
| **IEC** | inhibitorii de enzimă de conversie |
| **IL** | interleukina |
| **INF** | interferon |
| **IP** | indicele parenchimatos |
| **IP** | intraperitoneal |
| **IPD** | dializa peritoneală intermitentă (*intermittent peritoneal dialysis*) |
| **iPTH** | parathormon intact |
| **IRA** | insuficienţa renală acută |
| **IRC** | insuficienţa renală cronică |
| **ITU** | infecţii de tract urinar |
| **i.v.** | intravenos |
| **K** | potasiu |
| **KCl** | clorura de potasiu |
| **Kt/V** | unde K = clearance-ul pentru uree al dializorului; t= durata dializei; V= volumul de apă corporală |
| **MCP-1** | proteina 1 chemotactică pentru monocite (*monocyte chemotactic protein-1*) |
| **MDRD** | Modification of Diet in Renal Disease |
| **Mg** | magneziu |
| **MGP** | proteina matrice Gla (*matrix Gla protein*) |
| **N** | normal |
| **Na** | sodiu |
| **NFA** | nefronii funcţionali activi |
| **NIPD** | dializa peritoneală intermitentă nocturnă (*nocturnal intermittent peritoneal dialysis*) |
| **NTIC** | nefrite tubulointerstiţiale cronice |
| **ODR** | osteodistrofia renală |

| | |
|---|---|
| **25(OH)$D_3$** | 25-hidroxi vitamina $D_3$ |
| **PAI-1** | inhibitorul activatorului plasminogenului-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) |
| **$pCO_2$** | presiunea parţială a dioxidului de carbon |
| **PMN** | polimorfonucleare |
| **PNC** | pielonefrita cronică |
| **PRA** | produşii de retenţie azotată |
| **PTH** | parathormon |
| **q** | la/per (*quaque*) |
| **qd** | pe zi (*quaque die*) |
| **qid** | de 4 ori/zi (*quater in die*) |
| **RAF** | retenţia azotată fixă |
| **RFG** | rata de filtrare glomerulară |
| **rHuEPO** | eritropoietina recombinată umană (*recombinant human erythropoietin*) |
| **RMN** | rezonanţa magnetică nucleară |
| **s.c.** | subcutan |
| **SGA** | evaluarea subiectivă globală (*Subjective Global Assessment of Nutritional Status*) |
| **SRAA** | sistemul renină-angiotensină-aldosteron |
| **STH** | hormonul somatotrop |
| **T½** | timpul de înjumătăţire plasmatic |
| **T3** | triiodotironina |
| **T4** | tiroxina |
| **TA** | tensiunea arterială |
| **TGF-β** | factorul transformator al creşterii-beta (*transforming growth factor-beta*) |
| **tid** | de 3 ori/zi (*ter in die*) |
| **TNF-α** | factorul necrozant tumoral-alpha (*tumor necrosis factor-alpha*) |
| **TPD** | dializa peritoneală Tidal (*Tidal peritoneal dialysis*) |
| **TR** | transplantul renal |
| **VEGF** | factorul de creştere vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*) |
| **VS** | ventriculul stâng |
| **$U_{post}$** | valoarea ureei postdializă |
| **$U_{pre}$** | valoarea ureei predializă |
| **URR** | raportul de reducere al ureei (*urea reduction ratio*) |

## *BIBLIOGRAFIE*


1. *http://kidneydiseaseaintfun.mysite.com/blank.html.*
2. *http://nephrology.medicine.ufl.edu/patient-care/research/chronic-kidney-disease/.*
3. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM et al. Abdomenul. În: Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM (editori). *Gray's anatomy pentru studenţi*. Ed. a II-a. Bucureşti: Elsevier Inc şi Prior & Books SRL, 2010; p. 246-403.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(Suppl 1):S1-S266.
5. Coresh J, Eustace JA. Epidemiology of kidney disease. În: Brenner BM (editor). *Brenner and Rector's The Kidney*. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 616-632.
6. El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease: natural history, risk factors, and management. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 813-821.
7. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). *Primer on kidney diseases*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 444-454.
8. Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, Lemley KV, Myers BD. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int*. 2003; 64(4):1417-1424.
9. Ciocâlteu A, David C, Checheriță IA. Metabolic stress test in nephrology. *Nefrologia*. 2011; 15(35):23-26.
10. Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/assessment-of-kidney-function.
11. Shlipak M, Katz R, Sarnak M, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RB, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Int Med*. 2006; 145(4):237-246.

12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(Suppl 2):S12-S154.
13. Bricker NS, Morrin PA, Kime SW Jr. The pathologic physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the „intact nephron hypothesis". *Am J Med*. 1960; 28:77-98.
14. Dimitriu CC, Beroniade V. Insuficienţa renală (insuficienţa renală globală cronică). În: Dimitriu CC, Beroniade V (editori). *Nefrologie*. Bucureşti: Editura Medicală, 1963; p. 205-266.
15. Rădulescu D, David C, Ciocâlteu A, Mocanu B, Costache DM. Insuficienţa renală cronică. În: Ciocâlteu A (editor). *Tratat de nefrologie*. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 593-642.
16. Post TW, Rose BD. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults.
17. Levey AS, Lesley AI. Definition and staging of chronic kidney disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/definition-and-staging-of-chronic-kidney-disease.
18. EUGLOREH (EU Public Health Programme Project Global Report on the Health Status in the European Union): *Chronic kidney disease and end stage renal disease*. 2007; http://www.eugloreh.it.
19. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8:117.
20. Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease: staging and principles of management. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). *Primer on kidney diseases*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 455-463.
21. United States Renal Data System. *Atlas of CKD & ESRD*: ESRD – incidence, prevalence, patients characteristics, and modalities. 2012; http://www.usrds.org/2012/pdf/v2_ch1_12.pdf.
22. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry. *Annual Report 2010*; http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2010.pdf.
23. Post TW, Burton RD. Diagnostic approach to the patient with acute kidney injury (acute renal failure) or chronic kidney disease. *UpToDate*. 2011; http://www.uptodate.com/

diagnostic-approach-to-the-patient-with-acute-kidney-injury-acute-renal-failure-or-chronic-kidney-disease.

24. Gusbeth-Tatomir P, Segall L, Covic A, Covic M. Boala cronică de rinichi. În: Covic A, Covic M, Segall L, Gusbeth-Tatomir P (editori). *Manual de nefrologie*. Iaşi: Editura Polirom, 2007; p. 279-331.
25. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Radaelli B, Giangrande A. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(3):461-467.
26. Obrador GT, Pereira BJG. Screening for chronic kidney disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/screening-for-chronic-kidney-disease.
27. Traver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, LaVeist TA, Kington RS, Coresh J, Brancati FL. Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(9):2363-2370.
28. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006; 47(3):502-508.
29. Forman JP, Burton RD. Secondary factors and progression of chronic kidney disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/secondary-factors-and-progression-of-chronic-kidney-disease.
30. Fu Y, Hall JE, Lu D, Manning RD Jr, Cheng L, Gomez-Sanchez CE, Juncos LA, Liu R. Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension*. 2012;59(3):599-606.
31. Rennke HG, Anderson S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. În: Tisher CC, Brenner BM (editori). *Renal pathology*. Philadelphia: Lippincott, 1989; p. 43-66.
32. Schieppati A, Remuzzi G. The June 2003 Barry M. Brenner Comgan lecture. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int*. 2003; 64(6):1947-1955.
33. Ting RH, Kristal B, Myers BD. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1994; 45(2):390-397.
34. Cortes P, Riser BL, Yee J, Narins RG. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: clinical implications. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(6):1351-1354.

35. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res*. 1994; 75(5):844-853.
36. Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*. 1996; 98(9):1991-2000.
37. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int*. 1994; 46(3):910-920.
38. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int*. 1987; 32(5):671-677.
39. Rubin R, Silbiger S, Sablay L, Neugarten J. Combined antihypertensive and lipid-lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension*. 1994; 23(1):92-95.
40. Michel O, Heudes D, Lamarre I, Masurier C, Lavau M, Bariety J, Chevalier J. Reduction of insulin and triglycerides delays glomerulosclerosis in obese Zucker rats. *Kidney Int*. 1997; 52(6):1532-1542.
41. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 2001; 87(4):333-339.
42. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44(4):642-650.
43. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RB, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005; 67(1):237-247.
44. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2):264-272.
45. Covic A, Onofriescu M, Apetrii M, Ardeleanu Ş. Boala cronică de rinichi. În: Covic A (editor). *Nefrologie – principii teoretice şi practice*. Iaşi: Editura Demiurg, 2011; p. 579-623.
46. Alfrey AC, Froment DH, Hammond WS. Role of iron in the tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int*. 1989; 36(5):753-759.
47. Komers R, Meyer TW, Anderson S. Pathopysiology and nephron adaptation in chronic kidney disease. În: Schrier RW (editor). *Diseases of the kidney and urinary tract*. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 2381-2403.

48. Wheeler DC, Winearls CG. Clinical evaluation and management of chronic kidney disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 831-838.
49. Saxena R, Toto RD. Approach to the patient with kidney disease. În: Brenner BM (editor). *Brenner and Rector's The Kidney*. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 705-723.
50. Post TW, Burton RD. Urinalysis in the diagnosis of renal disease. *UpToDate*. 2011; http://www.uptodate.com/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease.
51. Dudea SM. Rinichiul şi ureterul. În: Badea RI, Petru AM, Dudea SM, Stamatian F (editori). *Tratat de ultrasonografie clinică – principii, abdomen, obstetrică şi ginecologie*. Bucureşti: Editura Medicală, 2007; p. 440-490.
52. Post TW, Burton RD. Radiologic assessment of renal disease. *UpToDate*. 2011; http://www.uptodate.com/radiologic-assessment-of-renal-disease.
53. Diaconu V, Checheriță IA, David C, Ciocâlteu A. Afectarea cardiovasculară a pacientului cu IRC. *Revista Medicală Română*. 2011; LVIII(1):18-20.
54. Stenvinkel P, Amman K, Ketteler M. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 839-852.
55. Berbari AE. Links between chronic kidney disease and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. În: Berbari AE, Mancia G (editori). *Cardiorenal syndrome – mechanisms, risk and treatment*. Milano: Springer-Verlag, 2010; p. 3-14.
56. Foley RN. Cardiac function and cardiac disease in endstage renal disease. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). *Primer on kidney diseases*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 513-518.
57. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. *Kidney Int*. 2005; 67(1):1-13.
58. McMahon LP, Parfrey PS. Cardiovascular aspects of chronic kidney disease. În: Brenner BM (editor). *Brenner and Rector's The Kidney*. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 1697-1727.
59. Amman K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4(10):1814-1819.
60. Clarkson MR, Ciara NM, Brenner BM. Cardiovascular aspects of chronic kidney disease. În: Clarkson MR, Ciara NM, Brenner BM (editori). *Pocket companion to*

*Brenner and rector's The Kidney*. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders, 2010; p. 567-584.

61. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, Redon J, Wheeler DC, Zoccali C, London GM. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D – report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2010; 77(4):273-284.
62. McIntyre CW, Owen PJ. Prescribing drugs kidney disease. În: Brenner BM (editor). *Brenner and Rector's The Kidney*. Ed. a VIII-a. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 1930-1956.
63. Bailie GR, Mason NA. Dialysis of Drugs. *Sanofi USA*. 2013; http://renalpharmacyconsultants.com/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/2013dodbooklet.pdf
64. Berns JS. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/anemia-and-left-ventricular-hypertrophy-in-chronic-kidney-disease.
65. Berns JS. Anemia of chronic kidney disease: target hemoglobin/hematocrit for patients treated with erythropoietic agents. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/anemia-of-chronic-kidney-disease-target-hemoglobin-hematocrit-for-patients-treated-with-erythropoietic-agents.
66. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(4):803-812.
67. Macdougall IC, Eckardt K-U. Anemia in chronic kidney disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 853-860.
68. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002; 162(12):1401-1408.
69. K/DOQI. Anemia Guidelines in CKD patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(Suppl 3):S1-S146.
70. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(Suppl 2):1-47.

71. Eckardt K-U. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron*. 1994; 67(1):7-23.
72. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Inter Med*. 2004; 43(8):649-659.
73. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):1011-1023.
74. *http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm*.
75. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med*. 1998; 339(9):578-583.
76. Hörl W. Other blood and immune disorders in chronic kidney disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 861-867.
77. Barri YM, Golper TA. Gastrointestinal disease in dialysis patients. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/gastrointestinal-disease-in-dialysis-patients.
78. Hammer J, Oesterreicher C, Hammer K, Koch U, Traindl O, Kovarik J. Chronic gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr*. 1998; 110(8):287-291.
79. Bircher G, Doherty CC. Gastroenterology and nutrition in chronic kidney disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 893-902.
80. González EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic kindey disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 869-880.
81. Qunibi WY, Henrich WL. Pathogenesis of renal osteodystrophy. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/pathogenesis-of-renal-osteodystrophy.
82. Quarles DL, Cronin RE. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in adult predialysis patients with chronic kindey disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/management-of-secondary-hyperparathyroidism-and-mineral-metabolism-abnormalities-in-adult-predialysis-patients-with-chronic-kidney-disease.
83. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(4 Suppl 3):S1-S201.

84. De Zoysa JR. Medical management of the dialysis patient. În: Barratt J, Harris K, Topham P (editori). *Dialysis and renal transplantation*. London: Oxford Univesity Press, 2009; p. 50-52.
85. Quarles LD, Cronin RE. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/management-of-secondary-hyperparathyroidism-and-mineral-metabolism-abnormalities-in-dialysis-patients.
86. Seifter JL. Neurologic complications of chronic kidney disease. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 887-891.
87. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004; 66(4):1613-1621.
88. Vanholder R, Glorieux D, DeSmet R, Lamiere N. New insights in uremia toxins. *Kidney Int*. 2003; 63(Suppl 84s):S6-S10.
89. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Mareskau B. Endogenous guanidine compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int*. 2001; 59(Suppl 78s):S77-S83.
90. Brouns R, De Deyn RR. Neurologic complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004; 107(1):1-16.
91. Krishnan AV, Phoon RKS, Pussell BA, Charlesworth JA, Bostock H, Kiernan MC. Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease. *Brain*. 2005; 128(9):2164-2174.
92. Krishnan AV, Phoon RKS, Pussell BA, Charlesworth JA, Kiernan MC. Sensory nerve excitability and neuropathy in end stage kidney disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(4):548-551.
93. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65(6):810-821.
94. Tzeremas T, Kobrin SM. Uremic pruritus. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/uremic-pruritus.
95. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(12):3495-3505.

96. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50(1):11-20.

97. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, Stülten C, van der Kuip H, Pauli-Magnus P, Raub U, Kuhlmann U, Mettang T. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(3):749-755.

98. Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Geramizadeh B, Namazi MR. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(10):3338-3344.

99. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(7):535-547.

100. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006; 69(9):1626-1632.

101. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25(3):413-419.

102. Masi CM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron*. 1992; 62(3):257-261.

103. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med*. 1968; 279(13):697-700.

104. Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2000; 190(1):65-70.

105. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF 3rd, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis*. 1985; 5(5):237-241.

106. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol*. 2006; 66(3):184-191.

107. Rosenthal SR. Uremic dermatitis. *Arch Dermatol Syphil*. 1931; 23:934.

108. Cawley EP, Hoch-Ligeti C, Bond GM. The eccrine sweat glands of patients in uremia. *Arch Dermatol*. 1961; 84:889-897.

109.Friga V, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron*. 1997; 75(1):48-53.

110.Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Garcia-Pérez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial*. 2009; 22(1):37-44.

111.Carmichael AJ, McHugh MM, Martin AM, Farrow M. Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296(6636):1575.

112.Evenepoel P, Kuypers DR. Dermatologic manifestations of chronic kidney disease. În: Fechally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 903-910.

113.Santos PW, Hartle EJ, Quarles DL. Calciphylaxis. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/calciphylaxis.

114.Adrogué HJ, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. *Am J Nephrol*. 1981; 1(3-4):177-183.

115.Kent RB 3rd, Lyerly RT. Systemic calciphylaxis. *South Med J*. 1994; 87(2):278-281.

116.Perloff LJ, Spence RK, Grossman RA, Barker CF. Lethal post-transplantation calcinosis. *Transplantation*. 1979; 27(1):21-25.

117.Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(4):588-597.

118.Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*. 2002; 61(6):2210-2217.

119.Au S, Crawford RI. Three-dimensional analysis of a calciphylaxis plaque: clues to pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(1):53-57.

120.Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(6):1104-1108.

121.Cowper SE. Nephrogenic fibrosis dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15(6):785-790.

122.Friedman EA. Eye disorders associated with chronic kidney disease. *UptoDate*. 2012; http://www.uptodate.com/eye-disorders-associated-with-chronic-kidney-disease.

123.Hsiao CH, Chao A, Chu SY, Lin KK, Yeung L, Lin-Tan DT, Lin JL. Association of severity of conjunctival and corneal calcification with all-cause 1-year mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(3):1016-1023.

124.Tyler HR. Neurologic disorders seen in the uremic patient. *Arch Intern Med*. 1970; 126(5):781-786.

125.Jarosz JM, Howlett DC, Cox TC, Bingham JB. Cyclosporine-related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology*. 1997; 39(10):711-715.

126.Merimsky O, Nisipeanu P, Loewenstein A, Reider-Groswasser I, Chaitchik S. Interferon-related cortical blindness. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992; 29(4):329-330.

127.Chugh SK, Goel A. Bilateral cataracts as the presenting manifestation of chronic renal failure. *J Assoc Physicians India*. 1992; 40(4):273-274.

128.Koch HR, Siedek M, Weikenmeier P, Metzler U. [Cataract during intermittent hemodialysis. The influence of hypocalcemia on the development of opacities]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1976; 168(3):346-353.

129.Palmer BF, Henrich WL, Snyder PJ. Sexual dysfunction in uremic men. *UpToDate*. 2011; http://www.uptodate.com/sexual-dysfunction-in-uremic-men.

130.Holdsworth SR, de Kretser DM, Atkins RC. A comparison of hemodialysis and transplantation in reversing the uremic disturbance of male reproductive function. *Clin Nephrol*. 1978; 10(4):146-150.

131.Holdsworth S, Atkins RC, de Kretser DM. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1977; 296(22):1245-1249.

132.Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3):613-620.

133.Lim VS, Fang VS. Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 43(6):1370-1377.

134.Foulks CJ, Cushner HM. Sexual dysfunction in the male dialysis patient: pathogenesis, evaluation, and therapy. *Am J Kidney Dis*. 1986; 8(4):211-222.

135.Lim VS, Kathpalia SC, Henriquez C. Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. *Med Clin North Am*. 1978; 62(6):1341-1361.

136.Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1989; 14(2 Suppl 1):14-18.

137.Grossman EB, Swan SK, Muirhead GJ, Gaffney M, Chung M, DeRiesthal H, Chow D, Raij L. The pharmacokinetics and hemodynamics of sildenafil citrate in male hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004; 66(1):367-374.

138.Palmer BF, Henrich WL, Snyder PJ. Reproductive and sexual dysfunction in uremic women. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/reproductive-and-sexual-dysfunction-in-uremic-women.

139.Zingraff J, Jungers P, Pélissier C, Nahoul K, Feinstein MC, Scholler R. Pituitary and ovarian dysfunctions in women on haemodialysis. *Nephron*. 1982; 30(2):149-153.

140.Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med*. 1980; 93(1):21-27.

141. Swamy AP, Woolf PD, Cestero RV. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in uremic women. *J Lab Clin Med*. 1979; 93(6):1066-1072.

142. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50(5):846-852.

143. Ashley C, Currie A. *The renal drug handbook*. Ed. a III-a. Oxon, Marea Britanie: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.

144. *http://www.health.qld.gov.au/ph/documents/qtbcc/32537.pdf*.

145. Bartlett JG. Preparations and recommended dosing regimens for antimicrobial agents. În: Bartlett JG (editor). *Pocket book of infectious disease therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p. 1-17.

146. Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(2):327-331.

147. Schlossberg D, Samuel R. *Antibiotic manual – a guide to commonly used antimicrobials*. Shelton: People's Medical Publishing House – USA, 2011.

148. Marica C, Didilescu C, Murgoci Gh, Tănăsescu M, Arghir O. Tuberculoza multidrogrezistentă. În: Marica C (editor). *Compendiu de tuberculoză*. Bucureşti: Editura Curtea Veche, 2011; p. 212-245.

149. Marica C, Didilescu C, Murgoci Gh, Tănăsescu M, Arghir O. Tratamentul tuberculozei. În: Marica C (editor). *Compendiu de tuberculoză*. Bucureşti: Editura Curtea Veche, 2011; p. 189-211.

150. Mann JFE. Overview of hypertension in acute and chronic kindey disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/overview-of-hypertension-in-acute-and-chronic-kidney-disease.

151. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal

disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28(6):811-821.

152. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*. 1961; 23:200-210.

153. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension*. 2006; 47(3):321-322.

154. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(7):1682-1685.

155. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(12):3217-3232.

156. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23):2417-2428.

157. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6(5):1329-1341.

158. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR. The CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(2):198-207.

159. Ikizler TA. Nutrition and kidney disease. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). *Primer on kidney diseases*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 495-501.

160. Mircescu G, Gârneaţă L, Stancu SH, Căpuşă C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007; 17(3):179-188.

161. Serafinceanu C. Boala cronică de rinichi. În: Serafinceanu C (editor). *Nutriţia clinică umană – manual pentru studenţi şi rezidenţi*. Bucureşti: Editura Medicală, 2012; p. 213-232.

162. Cheung AK. Hemodialysis and hemofiltration. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). *Primer on kidney diseases*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 464-475.

163. Rayner HC. Approach to renal replacement therapy. În: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 917-927.

164. Parker FM, Stoner MC, Haish CE. Access and ports. În: Townsend CM Jr, Beachamp RD, Evers BM, Mattox KL (editori). *Textbook of surgery – the biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; p. 2029 – 2043.

165. Konner K, Gersh M. Vascular access for hemodialysis. În: Fechally J, Floege J, Johnson RJ (editori). *Comprehensive clinical nephrology*. Ed. a III-a. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007; p. 929-940.

166. Tordoir JHM, Dammers R, van der Sande FM. Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 27(1):1-5.

167. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(5):1082-1096.

168. Schmidt RJ, Holley JL. Overview of the hemodialysis apparatus. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/overview-of-the-hemodialysis-apparatus.

169. Ciortea D, Capşa D, Movilă F, Nistor D. Hemodializa. În: Ciocâlteu A (editor). *Tratat de nefrologie*. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 643-659.

170. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas JT. Hemodialysis apparatus. În: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (editori). *Handbook of dialysis*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 59-78.

171. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low molecular weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(11):2698-2703.

172. Hogaş S, Apetrii M, Busuioc M, Siriopol D, Covic A. Hemodializa. În: Covic A (editor). *Nefrologie – principii teoretice şi practice*. Iaşi: Editura Demiurg, 2011; p. 625-636.

173. Goldfarb-Rumyantzev AS, Leypoldt JK, Nelson L. A crossover study of short daily hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(1):166-175.

174. Cronin RE, Henrich WL. Kt/V and the adequacy of hemodialysis. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/kt-v-and-the-adequacy-of-hemodialysis.

175. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(Suppl 1):S2-S90.

176. Regulament de organizare şi funcţionare a unităţilor de dializă; *http://www.ms.ro/documente/47_146_Reg%2007a_01.pdf*.

177. Manns M, Sigler M, Teehan BP. Continuous renal replacement therapy: an update. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32(2):185-207.

178. Palevsky PM. Continuous arteriovenous hemodialysis: technical considerations. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/continuous-arteriovenous-hemodialysis-technical-considerations.

179. *http://en.wikipedia.org/wiki/Hemofiltration.*

180. *http://s.tt/1atlu.*

181. David C, Scorojitu A, Voiculescu M. Dializa peritoneală. În: Ciocâlteu A (editor). *Tratat de nefrologie*. Bucureşti: Editura Naţional, 2006; p. 661-670.

182. Burkart JM. Choosing a modality for chronic peritoneal dialysis. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/choosing-a-modality-for-chronic-peritoneal-dialysis.

183. Juergensen PH, Murphy AL, Pherson KA, Chorney WS, Kliger AS, Finkelstein FO. Tidal peritoneal dialysis to achieve comfort in chronic peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 1999; 15:125-126.

184. Gokal R, Hutchinson AJ. Peritoneal Dialysis. În: Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC (editori). *Primer on kidney diseases*. Ed. a IV-a. Philadelphia: Saunders Elsevier (National Kidney Foundation), 2005; p. 477-494.

185. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, Kuijper EJ, Li PK, Lye WC, Mujais S, Paterson DL, Fontan MP, Ramos A, Schaefer F, Uttley L; ISPD Ad Hoc Advisory Committee. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int*. 2005;25(2):107-131.

186. Burkart JM. Microbiology and therapy of peritonitis in continuous peritoneal dialysis. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/microbiology-and-therapy-of-peritonitis-in-continuous-peritoneal-dialysis.

187. Choi P, Nemati E, Banerjee A, Preston E, Levy J, Brown E. Peritoneal dialysis catheter removal for acute peritonitis: a retrospective analysis of factors associated with catheter removal and prolonged postoperative hospitalization. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(1):103-111.

188. Krishnan M, Thodis E, Ikonomopoulos D, Vidgen E, Chu M, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2002; 22(5):573-581.

189. Szeto CC, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Wang AY; Lui SF, Li PK. Feasibility of resuming peritoneal dialysis after severe peritonitis and Tenckhoff catheter removal. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(4):1040-1045.

190. Burkart JM, Bleyer A. Tunnel and peritoneal catether exit site infections in continuous peritoneal dialysis. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/tunnel-and-peritoneal-catheter-exit-site-infections-in-continuous-peritoneal-dialysis.

191. Obrador GT, Pereira BJG. Epidemiology of chronic kidney disease. *UpToDate*. 2012; http://www.uptodate.com/epidemiology-of-chronic-kidney-disease.